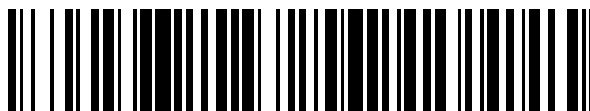


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 203**

51 Int. Cl.:
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 491/06 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01)
C07D 275/04 (2006.01)
C07D 275/06 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 5/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05794749 .1**
96 Fecha de presentación: **14.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1812404**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54 Título: **INDAZOLES, BENCISOXAZOLES Y BENCISOTIAZOLES Y SU USO COMO AGENTES ESTROGÉNICOS.**

30 Prioridad:
14.10.2004 EP 04292439

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.11.2011

73 Titular/es:
**LABORATOIRE THERAMEX
6 AVENUE ALBERT II
98000 MONACO, MC**

72 Inventor/es:
**RONDOT, Benoît; LAFAY, Jean;
BONNET, Paule; CLERC, Thierry;
DUC, Igor; DURANTI, Eric;
PUCCIO, François; SHIELDS, Jacqueline;
BLOT, Christian y MAILLOS, Philippe**

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 368 203 T3

DESCRIPCIÓN

Indazoles, bencisoxazoles y bencisotiazoles y su uso como agentes estrogénicos.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos no esteroideos con afinidad por los receptores de estrógenos. Más específicamente, la invención se refiere a compuestos de indazol, bencisoxazol y bencisotiazol como moduladores de un subtipo de receptor de estrógenos y/o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y al uso de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con estrógenos.

Antecedentes de la invención

El final del periodo reproductivo de la vida de una persona puede estar acompañado, a menudo, por síntomas incómodos y perjudiciales, de los cuales uno de los más comunes son los sofocos. La perimenopausia, o premenopausia, es el periodo de años en los que los ciclos de ovulación normales dan paso al cese de los menstruos. Este periodo está marcado por ciclos menstruales irregulares. La longitud del ciclo comienza a aumentar, y la ovulación y la fertilidad disminuyen. La menopausia se define típicamente como el punto, después de la pérdida de actividad ovárica, cuando se produce el cese permanente de la menstruación. Además, los estrógenos están implicados en diversos otros procesos fisiológicos tales como la modulación de la respuesta inmunitaria y el desarrollo de cáncer (de mama, endometrio, colon, próstata). El receptor ER α ha demostrado estar implicado en varias enfermedades, tales como cáncer de mama y osteoporosis.

Está bien establecido que los estrógenos desempeñan un importante papel en el desarrollo y la homeostasis de los sistemas reproductor, nervioso central, esquelético y cardiovascular tanto en hombres como en mujeres. Hasta la fecha, se ha descubierto una plétora de receptores de estrógenos en el cerebro, implicados en diversos procesos tales como el estado de ánimo, la regulación de la temperatura, el sueño, la susceptibilidad a ataques, el mecanismo del dolor y las funciones cognitivas (Toran-Allerand, Endocrinology, 2004, 145, 1069-1074). Actualmente, el receptor de estrógenos (ER) es un receptor nuclear con dos subtipos diferentes conocidos. Un nuevo subtipo ER β , diferente del subtipo conocido ER α (Green, Nature, 1986, 320, 134-139), se descubrió recientemente (Mosselman et al, FEBS Letters, 1996, 392, 49-53). Estos subtipos tienen diferentes papeles biológicos y pueden tener usos clínicos selectivos y eficaces (Harris H. A., Endocrinology, 2002, 143, 11, 4172-4177). Los subtipos de ER comparten aproximadamente el 50% de identidad en el dominio de unión al ligando (Kuiper et al, Endocrinology, 1998, 139(10), 4252-4263), estos tienen similares afinidades de unión a Estradiol (E₂) y pueden hetero- u homodimerizar (Cowley, J Biol Chem, 1997, 272, 19858-19862) para formar un complejo de señalización (Kuiper et al, Endocrinology, 1997, 138(10), 863-870; Kuiper, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1996, 93, 5925-5930). El ER β se expresa fuertemente en una serie de tejidos incluyendo el epitelio de la próstata (Weihua Z, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 2001, 98, 6330-6335), los ganglios simpáticos (Zoubina E. V., J. Urol., 2003, 169, 382-385), el colon (Witte D., Hum. Pathol., 2001, 32, 940-944), la vejiga, células de la granulosa del ovario (Nilsson S., Physiol. Rev., 2001, 81, 1535-1565), la médula ósea (Shim G. J., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 2003, 100, 6694-6699), el estroma mamario (Cunha G. R., J. Mammary Gland Biol. Neoplasia, 1997, 2, 393-402), el pulmón, el intestino, el endotelio vascular, el rafe dorsal, partes del cerebro (Mitra S. W., Endocrinology, 2003, 144, 2055-2067, Krel W., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 2001, 98, 12278-12282). ER α es expresado en el epitelio mamario (Palmieri C., Endocr. Relat. Cancer, 2002, 9, 1-13), el útero, el hueso, las células de la teca del ovario (Couse J., Endocr. Rev., 1999, 20, 358-417), el estroma de la próstata (Chu S., Mol. Cell Endocrinol., 1997, 132, 195-199), el hígado y los testículos. El descubrimiento de compuestos con una afinidad específica por uno de los otros subtipos podría proporcionar un tratamiento selectivo de enfermedades relacionadas con estrógenos, tales como enfermedad de Alzheimer, dolencias relacionadas con la menopausia (por ejemplo sofocos, sequedad o atrofia vaginal), funciones cognitivas (por ejemplo ansiedad, depresión, demencia), osteoporosis, tumores dependientes de estrógenos (cánceres uterino, de mama, de colon, o de próstata), hiperplasia prostática benigna, control de la vejiga, trastornos auditivos, apoplejía, leucemia, hipertensión, obesidad, síndrome del intestino irritable, o aspectos reproductivos tales como anticoncepción o infertilidad. Los ligandos selectivos para ER β pueden ser agentes terapéuticamente útiles para tratar inflamación intestinal crónica y articular (Harris et coll., Endocrinology, 2003, 144, 4241-4249).

De acuerdo con Warembourg M y Leroy D (Brain Res., 2004, 26; 55-66), ER β se detectaba solamente en el núcleo del rafe dorsal de rata. Por el contrario, solamente se observó inmunorreactividad de ER α en el septo, y en los núcleos magnocelular supraóptico, paraventricular, arciforme, y preamilar. Estas observaciones proporcionan pruebas de un patrón neuroanatómico distinto para los dos subtipos de los ER. La localización de ER β en células de serotonina muestra el vínculo entre ER β y la ruta serotoninérgica. Finalmente, Cyr M et al., describieron (J Psychiatry Neurosci., 2002, 27, 12-27) el efecto de un modulador selectivo de receptores de estrógenos (SERM) tal como raloxifeno sobre el receptor 5-HT2a.

En conclusión, parece ser relevante desarrollar moduladores de ER β como compuestos de interés en el campo de la esquizofrenia, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson. Por las mismas razones, los moduladores de ER β deben ser de interés como agentes neuroprotectores, antidepresivos o ansiolíticos.

Sin embargo, los dos receptores que actúan como factores de transcripción activados por ligando, se descubrieron en diversos tejidos, y diferían en su bolsillo de unión solamente en dos aminoácidos: Leu y Met en ER α , Met e Ile en ER β . Estas similitudes podrían explicar que el control del subtipo alfa o beta conducía al mismo efecto farmacológico, como es el caso en el modelo preclínico de fenómenos de sofoco. Aunque el modulador de ER α reducía la aparición de sofocos en un modelo preclínico de rata (Harris et al., *Endocrinology*, 2002, 143, 4172-4177), los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, tales como compuestos de espiroindeno, que eran afines por ambos subtipos, tenían el mismo efecto sobre los sofocos (Watanabe et al., *J Med Chem*, 2003, 46, 3961-3964).

También se ha demostrado que los receptores de estrógenos pueden suprimir la transcripción mediada por NF κ B de manera dependiente e independiente de ligando (Quaedackers, et al., *Endocrinology* 2001, 142: 1156-1166; Bhat, et al., *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 1998, 67: 233-240; Pelzer, et al., *Biochemical & Biophysical Research Communications* 2001, 286: 1153-7). Estos datos muestran el vínculo entre moduladores selectivos del receptor de estrógenos y NF κ B que está implicado en apoptosis y respuesta inmunitaria/inflamatoria.

Se han descrito muchos compuestos como agonistas o antagonistas del receptor de estrógenos, ya que tenían respectivamente una actividad similar o bloqueaban la actividad del estradiol. Dichos compuestos agonistas podrían usarse como agentes anticonceptivos en mujeres premenopáusicas. Los antagonistas son agentes terapéuticos usados ampliamente en el tratamiento del cáncer de mama (Vogel, *Anticancer Drugs*, 2003, 14, 265-273) mientras que los agonistas se usan en HRT (Terapia de Sustitución Hormonal) en mujeres postmenopáusicas (Burkman, *Minerva Ginecol*, 2003, 55, 107-116) para tratar sofocos y atrofia vaginal. Los SERM son compuestos que presentan actividades mixtas dependiendo del tejido (McDonnell, *J Soc Gynecol Invest*, 2000, 7, S10-S15). Los SERM podrían ser útiles para el tratamiento de osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y enfermedades relacionadas con el receptor de estrógenos.

Los receptores de estrógenos adoptan diferentes conformaciones cuando se unen a ligandos. Las estructuras tridimensionales de ER α y ER β se han resuelto mediante co-cristalización con diversos ligandos (Pike A. C. W., *EMBO J*, 1999, 18, 4608-4618; Shiau A. K., *Cell*, 1998, 95, 927-937). Cada ligando influye en las conformaciones del receptor ER α o ER β , conduciendo a distintas actividades biológicas.

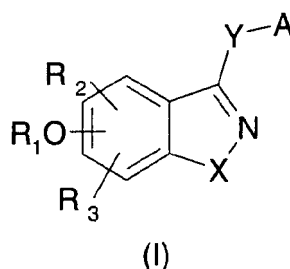
Diversos compuestos presentados como agentes estrogénicos se han descrito en los documentos US 2003/0207927 A1 y US 2003/0171412 A1. Los derivados de indazol presentados como bloqueadores de los canales de potasio se describen en los documentos WO 2004/043354 y WO 2004/043933. La síntesis de diversos isoxazoles se describe en el documento *Ind J Chem* 1980, 19B: 571-575. Los intermedios de bencisoxazol usados en la preparación de compuestos diuréticos se describen en el documento *Chem Pharm Bull* 1991, 39(7): 1760-1772. La síntesis de diversos bencisotiazoles se describe en el documento *Tetrahedron* 1988, 44(10): 2985-2992. 3-ciclopropil-6-hidroxi-7-propil-benc[4,5]-isoxazol se describe en el ejemplo 56, etapa C del documento EP-A-882 029 como un intermedio en la preparación de un derivado de fenilacetato con actividad agonista de PPAR descrita, 3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-7-propil-benc[4,5]-isoxazol se describe en el ejemplo preparativo 9 del documento WO 00/78312 como un intermedio en la preparación de un derivado de tiazolidindiona con actividad agonista de PPAR descrita.

Sumario de la invención

Un aspecto de esta invención es proporcionar compuestos de indazol, bencisoxazol y bencisotiazol, que tienen una afinidad por los receptores de estrógenos. Otro aspecto de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de indazol, bencisoxazol o bencisotiazol como se ha mencionado anteriormente.

Un aspecto adicional de esta invención es proporcionar el uso de un compuesto de indazol, bencisoxazol, o bencisotiazol en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir diversas enfermedades mediadas por receptores de estrógenos.

Los compuestos de indazol, bencisoxazol o bencisotiazol de esta invención pueden representarse mediante la siguiente fórmula general (I):



en la que:

- R₁ es hidrógeno o un alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), trifluorometilo, -N=CR₅R₆, -SO₂NR₇R₈, fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃) o alquilo (C₁-C₃) sustituido por un radical heterocíclico saturado, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃) y un trifluorometilo; R₁ también puede ser una sal;
- R₂ y R₃ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo, -NR₇R₈, -CONR₇R₈, -COR₉ o -CO₂R₉; R₂ también puede ser un fenilo o un heterociclo saturado o insaturado, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), un trifluorometilo y un radical heterocíclico saturado;
- X es O, S, SO, SO₂ o NR₄;
- R₄ es hidrógeno o un alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃) sustituido por un radical heterocíclico saturado, un grupo -COR₇, -CO₂R₇ o -SO₂NR₇R₈, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), un trifluorometilo, un fenilalquilo (C₁-C₃) y un fenilalcoxi (C₁-C₃);
- Y es un enlace directo, O, S, SO, SO₂, NR₄, CO, -(CR₁₀R₁₁)_n- o -R₁₀C=CR₁₁-;
- R₅, R₆, R₇ y R₈ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₄);
- R₉ es hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆), un fenilo o un radical heterocíclico saturado o insaturado, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), un trifluorometilo y un radical heterocíclico saturado;
- R₁₀ y R₁₁ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un ciano, alquilo (C₁-C₆), -CO-fenilo, -CO (radical heterocíclico insaturado) o grupo -CONR₇R₈, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), y un trifluorometilo;
- n es 1 ó 2;
- A es un cicloalquilo (C₃-C₁₅), un cicloalqueno (C₃-C₁₅), en el que el cicloalquilo o el cicloalqueno está sin sustituir o sustituido por al menos un alquilo (C₁-C₆), y en el que el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃) y un trifluorometilo.

Los compuestos de fórmula (I) se reivindican como tales excepto que:

1/ cuando X es NR₄ donde R₄ es H o alquilo (C₁-C₆) y R₁O es 6-OCH₃, entonces Y no es CO;

2/ cuando X es O, R₁O es 6-OH o 6-OCH₃, Y es un enlace directo y A es ciclopentilo, entonces (R₂, R₃) o (R₃, R₂) es diferente de (H, Cl) en posición 4,5;

3/ el compuesto no es 3-ciclopropil-6-hidroxi-7-propil-benc[4,5]-isoxazol o 3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-7-propil-benc[4,5]-isoxazol.

En la descripción y en las reivindicaciones, se entiende que el término "alquilo (C₁-C₆)" significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un radical alquilo (C₁-C₆) es, por ejemplo, un

radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo o hexilo. Los radicales alquilo preferidos son aquellos que tienen 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

Se entiende que el término “halógeno” significa un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor.

5 Se entiende que el término “cicloalquilo (C_3-C_{15})” significa un hidrocarburo mono-, bi- o tricíclico saturado, condensado o puenteado, que tiene de 3 a 15 átomos de carbono. Un radical monocíclico es, por ejemplo, un radical ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o ciclododecilo. Un radical dicíclico o tricíclico condensado, puenteado o espiránico es, por ejemplo, un radical norbornilo, bornilo, isobornilo, noradamantilo, adamantilo o espiro[5,5]undecanilo. Los cicloalquilos preferidos son aquellos que tienen de 5 a 12 átomos de carbono, prefiriéndose especialmente los radicales ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo. Un radical cicloalquilo (C_3-C_6) es, por ejemplo, un radical ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Se entiende que el término “cicloalqueno (C_3-C_{15})” significa un cicloalquilo (C_3-C_{15}) insaturado, siendo el último término como se ha definido anteriormente.

15 Se entiende que el término “alcoxi (C_1-C_6)” significa un grupo OR en el que R es un alquilo (C_1-C_6) como se ha definido anteriormente. Un radical alcoxi (C_1-C_6) es, por ejemplo, un radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi o isopentiloxi. Los radicales alcoxi preferidos son aquellos que tienen 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

En la definición de R_1 , se entiende que una “sal” significa una sal de metal alcalino o sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de sodio, potasio, magnesio o calcio, o una sal con un amonio o con una amina orgánica tal como trietilamina, etanolamina o tris-(2-hidroxietil)amina.

20 Se entiende que el término “heterociclo” o “heterocíclico”, significa un radical monocíclico de 5 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos insaturados incluyen, pero no se limitan a, los radicales furilo, imidazolinilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo e indazolilo.

25 Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen, pero no se limitan a, los radicales imidazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo y 2-oxopirrolidinilo, prefiriéndose los radicales morfolinilo y piperidilo. Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición con ácidos. Dichas sales, especialmente aquellas que son farmacéuticamente aceptables, son abarcadas por la presente invención. Los ejemplos de sales incluyen aquellas formadas, por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartátrico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico y ácido metanosulfónico.

La presente invención también abarca formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I).

35 Las composiciones preferidas de fórmula (I) incluyen aquellas que cumplen al menos una de las siguientes condiciones:

- R_1 es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6), un fenilalquilo (C_1-C_3), un alquilo (C_1-C_3) sustituido por un radical heterocíclico saturado o un grupo $-SO_2NR_7R_8$;
- R_2 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6) o halógeno;
- 40 - R_3 es hidrógeno;
- Y es un enlace directo;
- A es un cicloalquilo (C_3-C_{15}) opcionalmente sustituido por al menos un alquilo (C_1-C_6);
- R_1O está en la posición 6- del anillo.

Los compuestos particularmente preferidos son aquellos en los que:

- R_1 es hidrógeno o un grupo $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ en el que R_7 y R_8 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);
- R_2 es hidrógeno;
- A es un cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$) opcionalmente sustituido por de 1 a 4 alquilos ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

5 También se prefieren los siguientes compuestos:

a) Compuestos en los que X es NR_4 y

- R_1 es hidrógeno o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), fenilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) o un grupo $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$;
- R_2 y R_3 son, cada uno, hidrógeno;
- R_4 es hidrógeno o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), fenilo, fenilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) sustituido por un radical heterocíclico saturado, un grupo $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ o $-\text{COR}_9$,

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno y un fenilalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

- Y es un enlace directo, $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_n$ o $-\text{R}_{10}\text{C}=\text{CR}_{11}$;
- R_7 y R_8 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);
- R_9 es hidrógeno o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);
- R_{10} y R_{11} son, cada uno independientemente, hidrógeno, ciano o un grupo $-\text{CONR}_7\text{R}_8$;
- n es 1 ó 2;
- A es un cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{15}$) opcionalmente sustituido por al menos un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

b) Compuestos en los que X es O y

- R_1 es hidrógeno o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), fenilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) sustituido por un radical heterocíclico saturado o grupo $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$;
- R_2 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$);
- R_3 es hidrógeno;
- Y es un enlace directo, $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_n$ o $-\text{CR}_{10}=\text{CR}_{11}$;
- R_7 y R_8 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);
- R_{10} y R_{11} son, cada uno independientemente, hidrógeno o ciano;
- n es 1 ó 2;
- A es un cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{15}$) opcionalmente sustituido por al menos un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$); a condición de que

b1/ cuando R_1O es 6-OH o 6-OCH₃, Y es un enlace directo y A es ciclopentilo, entonces (R_2, R_3) es diferente de (Cl, H) en posición 4,5;

c) Compuestos en los que X es $\text{S}(\text{O})_m$ y

- R_1 es hidrógeno o un fenilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) o grupo $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$;
- R_2 y R_3 son, cada uno, hidrógeno, hidroxilo o halógeno;
- Y es un enlace directo, $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_n$ o $-\text{CR}_{10}=\text{CR}_{11}$;
- R_7 y R_8 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);
- R_{10} y R_{11} son, cada uno independientemente, hidrógeno o ciano;
- A es un cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{15}$) opcionalmente sustituido por al menos un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);
- m es 0, 1 ó 2.

En vista de su capacidad para actuar como agonistas o antagonistas para los receptores de estrógenos (en otras palabras como SERM), los compuestos de la invención pueden usarse en solitario o en combinación con otros ingredientes activos para el tratamiento o la prevención de cualquier trastorno dependiente de estrógenos o para la gestión de funciones reproductoras reguladas por estrógenos, en seres humanos (Njar VC y Brodie AM, *Drugs*, 1999, 58: 233-255) así como en animales salvajes o domésticos.

Al ser las mamas dianas sensibles de proliferación y/o diferenciación estimulada por estrógenos, los SERM son especialmente útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades benignas de mama en mujeres, ginecomastia en hombres y en tumores de mama benignos o malignos con o sin metástasis tanto en hombres como en mujeres (A. M. Brodie y V. C. Njar, *Steroids*, 2000, 65: 171-179; K.I. Pritchard, *Cancer*, 2000, 85, suppl 12: 3065-3072), o en animales domésticos machos o hembras.

Debido a la implicación de los estrógenos en los mecanismos de ovulación, implantación y embarazo, los SERM de acuerdo con la invención pueden usarse, respectivamente, para fines anticonceptivos, contragestivos o abortivos en mujeres (A. M. Brodie y V. C. Njar, *Drugs*, 1999, 58: 233-255) así como en hembras de especies animales salvajes o domésticas.

El útero es otro órgano reproductor sensible a la estimulación estrogénica. Los SERM son útiles, por lo tanto, para tratar o prevenir endometriosis, enfermedades uterinas benignas o tumores uterinos benignos o malignos con o sin metástasis en mujeres (A. M. Brodie y V. C. Njar, *Drugs*, 1999, 58: 233-255) o en hembras de animales domésticos.

Al ser el ovario la fuente fisiológica de estrógenos, los SERM pueden usarse para tratar la producción anormal o inoportuna de estrógenos por el ovario, tal como síndrome del ovario poliquístico o pubertad precoz, respectivamente (Bulun et al., *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1997, 61: 133-139). Los tumores de ovario así como no de ovario pero productores de estrógenos benignos o malignos con o sin metástasis (Sasano H y Harada N, *Endocrine Reviews*, 1998, 19: 593-607) también pueden beneficiarse del tratamiento con SERM de acuerdo con la invención.

En los hombres, los tejidos de la próstata y testiculares también son sensibles a la estimulación estrogénica (Abney TO, *Steroids*, 1999, 64: 610-617; Carreau S et al., *Int J Androl*, 1999, 22: 133-138). Por lo tanto, los SERM pueden usarse para tratar o para prevenir tumores de próstata benignos (Sciarra F y Toscano V, *Archiv Androl*, 2000, 44: 213-220) o malignos con o sin metástasis (Auclerc G et al., *Oncologist*, 2000, 5: 36-44) o para tratar, prevenir o controlar funciones o disfunciones de espermatogénesis, en hombres así como en machos de animales salvajes o domésticos.

También se sabe que los estrógenos están implicados en la regulación de la renovación ósea; por lo tanto, los SERM pueden ser útiles, en solitario o en combinación con otros agentes antirresortivos o proosteogénicos, en el tratamiento o la prevención de trastornos óseos de acuerdo con secuencias o regímenes terapéuticos apropiados.

Además, los estrógenos están implicados en la regulación del equilibrio entre las funciones inmunitarias predominantes Th₁ y Th₂ y pueden ser útiles, por lo tanto, en el tratamiento o la prevención de enfermedades auto-inmunes dependientes de género tales como lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide.

Otros aspectos de la invención están constituidos, por lo tanto, por un método para el tratamiento o la prevención de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un paciente o animal que necesita dicho tratamiento o prevención. La co-administración con una o más sustancias activas adecuadas para el tratamiento o la prevención de dichas enfermedades o trastornos también es abarcada por la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden usarse en particular en las siguientes indicaciones:

- tratamiento de la disfunción cognitiva, por ejemplo como agentes neuroprotectores, antidepresivos o ansiolíticos.
- tratamiento de esquizofrenia o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson.
- prevención o tratamiento de trastornos dependientes de estrógenos, por ejemplo sofocos, osteoporosis, estado de ánimo perimenopáusico, síndromes perimenstruales, síndromes relacionados con el sistema vasomotor, atrofia o sequedad vaginal, disfunción sexual tal como disminución de la libido, incontinencia

urinaria, pruritos, infecciones locales del tracto genital. En este caso, dichos compuestos pueden combinarse con un agente terapéutico endocrino sexual.

- control o gestión de las funciones reproductoras, tales como fertilidad masculina o femenina, embarazo, aborto, anti-concepción, parto, o enfermedades cutáneas relacionadas con estrógenos. En este caso, dichos compuestos pueden combinarse con un agonista o antagonista de LH-RH, un anticonceptivo estroprogestativo, una progestina, una antiprogestina o una prostaglandina.
- prevención o tratamiento de enfermedades benignas o malignas de la mama, el útero o el ovario, o del síndrome de ovario poliquístico. En este caso, dichos compuestos pueden combinarse con un antiestrógeno, una progestina o un agonista o antagonista de LH-RH.
- prevención o tratamiento de enfermedades benignas o malignas de la próstata o los testículos. En este caso, dichos compuestos pueden combinarse con un antiandrógeno, una progestina, un inhibidor de liasa o un agonista de LH-RH. En caso necesario, los compuestos de la invención también pueden combinarse con un agente radioterapéutico; un agente quimioterapéutico tal como un análogo de mostaza nitrogenada como ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, o trofosfamida; una etilenimina como tiotepa; una nitrosourea como carmustina; un agente lisado como temozolomida o dacarbazina; un antimetabolito de ácido fólico como metotrexato o raltitrexed; un análogo de purina como tioguanina, cladribina o fludarabina; un análogo de pirimidina como fluorouracilo, tegafur o gemcitabina; un alcaloide de vinca o análogo como vinblastina, vincristina o vinorelbina; un derivado de podofilotoxina como etopósido, taxanos, docetaxel o paclitaxel; una antraciclina o análogo como doxorubicina, epirubicina, idarrubicina o mitoxantrona; un antibiótico citotóxico como bleomicina o mitomicina; un compuesto de platino como cisplatino, carboplatino o oxaliplatino; un anticuerpo monoclonal como rituximab; un agente antineoplásico como pentostatina, miltefosina, estramustina, topotecano, irinotecano o bicalutamida; o con un inhibidor de prostaglandina (inhibidor de COX 2/COX 1).
- prevención o tratamiento de síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, proctitis ulcerosa, colitis o artritis.
- prevención o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, reestenosis (por ejemplo para rebajar los niveles de colesterol, triglicéridos, Lp(a), o LDL, o modular el nivel de HDL).

Como se usa en este documento, el término “combinado” o “combinación” se refiere a cualquier protocolo para la co-administración de un compuesto de fórmula (I) y una o más sustancias farmacéuticas diferentes, independientemente de la naturaleza del tiempo de administración y la variación de la dosis a lo largo del tiempo de cualquiera de las sustancias. La co-administración puede ser, por ejemplo, paralela, secuencial o durante un periodo de tiempo prolongado.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen excipientes, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. Estas formas de dosificación se dan como ejemplos, pero otras formas de dosificación pueden ser desarrolladas por los expertos en la materia de la formulación, para la administración de los compuestos de fórmula (I). El término parenteral como se usa en este documento incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intramusculares o intraesternales o técnicas de infusión. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, ganado ovino, perros, gatos, etc., los compuestos de la invención son eficaces en el tratamiento de seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar, de este modo, una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Los comprimidos también pueden recubrirse mediante la técnica descrita en las Patentes de Estados Unidos N° 4.256.108, 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

- 5 Las suspensiones acuosas contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes tales como fosfatida de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, monooleato de poletilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

- 10 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente y agentes aromatizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

- 15 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen fosfatidas de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

- 20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Los vehículos o disolventes aceptables que pueden emplearse incluyen agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico son útiles en la preparación de inyectables.

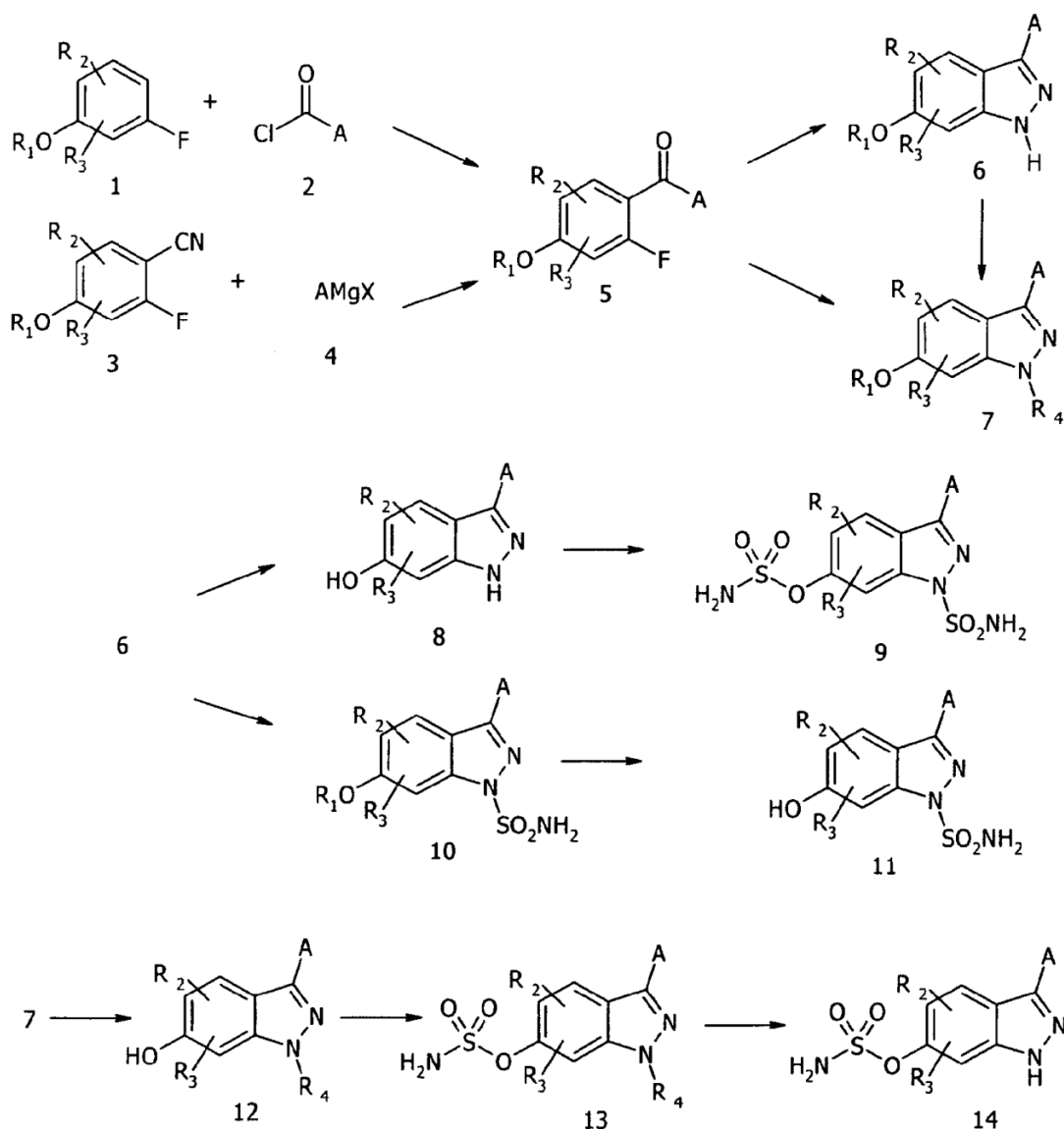
- 25 Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día son útiles en el tratamiento o la prevención de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, o como alternativa de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por paciente al día.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales excipientes para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular.

- 30 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específica para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores incluyendo la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que está sometida a terapia.

Los derivados de indazol de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los esquemas generales Ia, Ib, Ic.

Esquema la

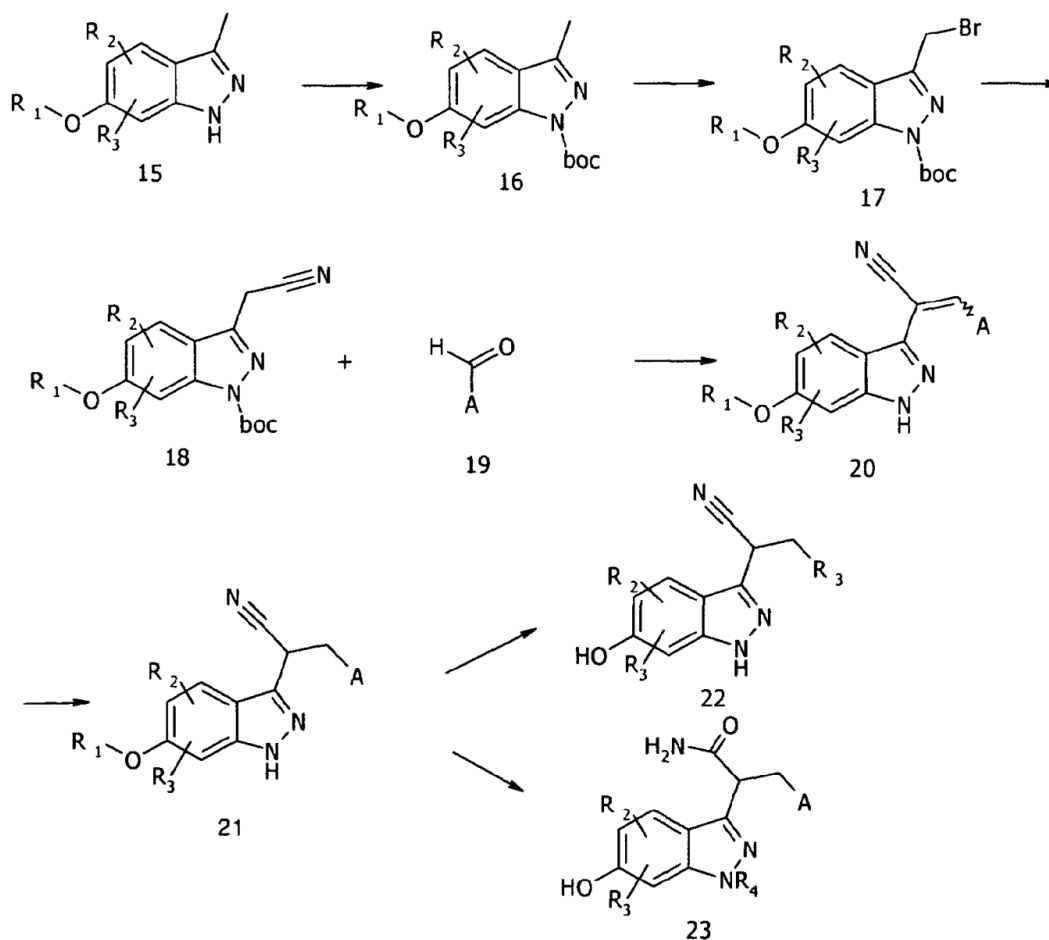
(R₄ = alquilo, X = halógeno)

De acuerdo con el esquema la, el derivado de fluoroanisol (1) se hace reaccionar con un cloruro ácido adecuado de fórmula (2) mediante reacción de Friedel-Craft siguiendo el procedimiento descrito por K L Kees (J Med Chem, 29, 11, 1986, 2329-2334) para dar cetona (5). Esta cetona (5) también puede obtenerse mediante condensación de alquilmagnesio (4) sobre el derivado de fluorobenzonitrilo (3) de acuerdo con H. Shaffer (J Am Chem Soc, 1939, 61, 2175). La cetona (5) se lleva a reflujo a continuación en EtOH en presencia de hidrazina sustituida o en hidrato de hidrazina para producir respectivamente los indazoles ciclados (6) y (7). El compuesto (7) también puede prepararse mediante N-alquilación selectiva de indazol (6) usando las condiciones descritas por U. Lerch y J. König (Synthesis, 1983, 2, 157-8) o las condiciones descritas por J Chung et al (Tetrahedron Letters, 1992, 33, 4717-20).

La desmetilación de compuestos (6) y (7) (si R₁ es metilo) con tribromoborano usando las condiciones descritas por J.F.W. McOmie (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92) o HBr/AcOH o clorhidrato de piridinio o la desbencilación de los compuestos (6) y (7) (si R₁ es bencilo) con Pd/C con o sin PtO₂ usando las condiciones descritas por W. H. Hartung (Org. React., VII, 1953, 263) dan respectivamente los compuestos de hidroxindazol (8) y (12). El Indazol (6) puede N-sulfamoiarse directamente para dar (10) mediante tratamiento con hidruro sódico y cloruro de sulfamoilo según lo descrito por P. Nussbaumer (J. Med. Chem., 2002, 45, 4310-20), o mediante reacción con cloruro de sulfamoilo en dimetilacetamida (DMAc) según lo descrito por O. Makoto (Tetrahedron Letters, 2000, 41, 7047-51), a continuación se desprotegen para obtener el compuesto de sulfamato (11). El indazol desprotegido (8) puede disulfamoiarse para

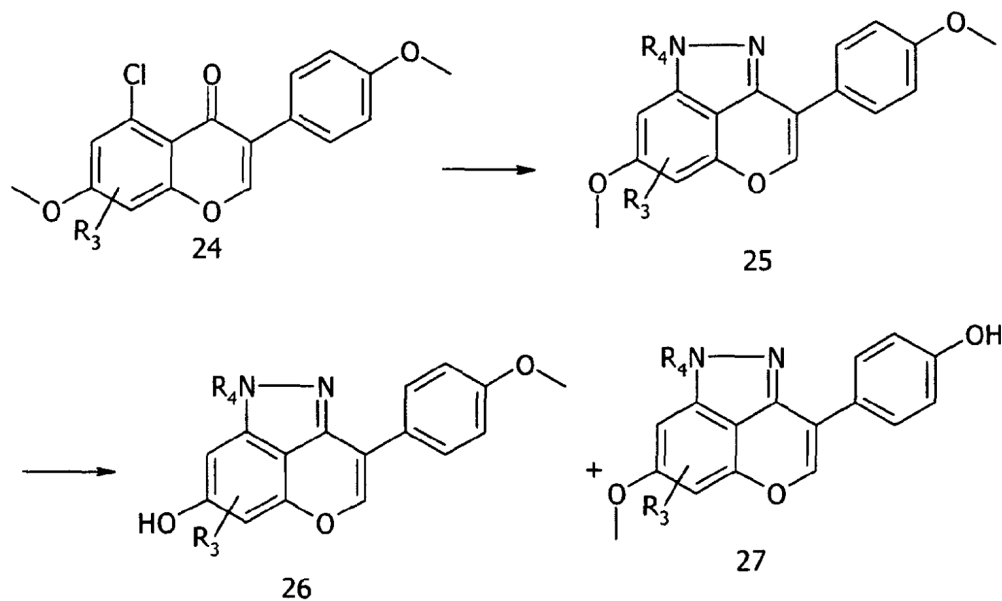
dar (9). De la misma manera, el indazol (12) puede hacerse reaccionar con cloruro de sulfamóilo para dar el compuesto de O-sulfamato (13) y a continuación desprotegerse para dar (14).

Esquema Ib



- 5 De acuerdo con el esquema Ib, el compuesto 3-metilindazol (15) preparado usando las condiciones descritas por F. Dennler (Tetrahedron, 22, 1966, 3131) se hizo reaccionar con BOC_2O , TEA y DMAP (T. Ishizuki, Tetrahedron Lett., 28, 1987, 4185) para producir (16). El compuesto (16) se bromó mediante reacción de Wohl-Ziegler en presencia de NBS y peróxido de benzoílo según B. R. Henke (J. Med. Chem., 1997, 40, 17, 2706-2725) para dar (17). El
- 10 compuesto (18) se obtuvo mediante reacción de (17) con KCN usando las condiciones descritas por Ainsworth (J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 5242-5243). (18) se hizo reaccionar a continuación con el aldehído (19) en NaH/DMF o KOH/EtOH para dar (20) siguiendo el procedimiento descrito por M. J. Meyers (J. Med. Chem., 44, 24, 2001, 4230) (la desprotección de BOC se realizó durante esta reacción). El compuesto (20) se hizo reaccionar a continuación con NaBH_4 en EtOH para dar (21). La desmetilación del compuesto (21) (si R_1 es metilo) con tribromoborano usando las
- 15 condiciones descritas por J.F.W. McOmie (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92) o HBr/AcOH o clorhidrato de pirimidinio o la desbencilación del compuesto (21) (si R_1 es bencilo) con Pd/C con o sin PtO_2 usando las condiciones descritas por W. H. Hartung (Org. React., VII, 1953, 263) dio el compuesto de nitrilo (22). La desmetilación con HBr/AcOH dio el compuesto de amida (23).

Esquema Ic

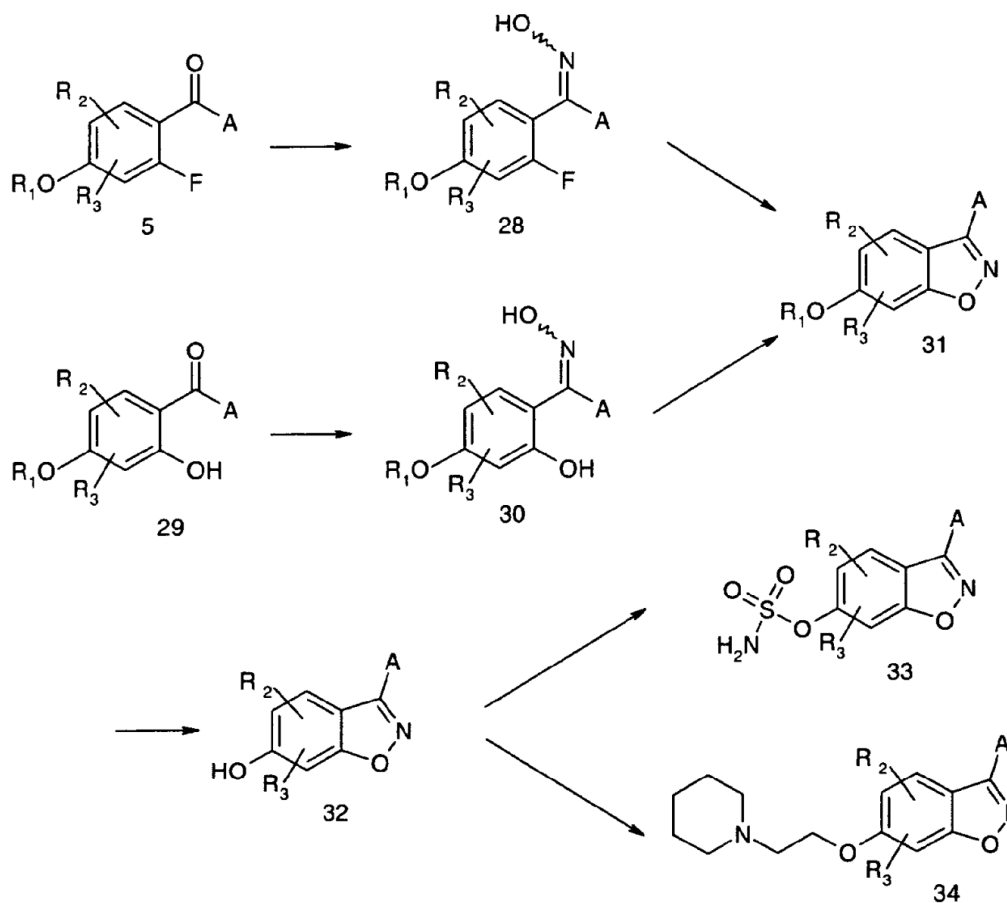


5

De acuerdo con el esquema Ic, el compuesto (24), preparado usando las condiciones descritas por M. Kitagawa (Chem. Pharm. Bull., 39, 10, 1991, 2681), se hizo reaccionar con hidrato de hidrazina o alquil o arilhidrazina a reflujo para dar el compuesto (25). El compuesto (25) se desmetiló en presencia de BBr₃ en CH₂Cl₂ usando las condiciones descritas por McOmie J.F.W (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92) para dar los compuestos (26) y (27).

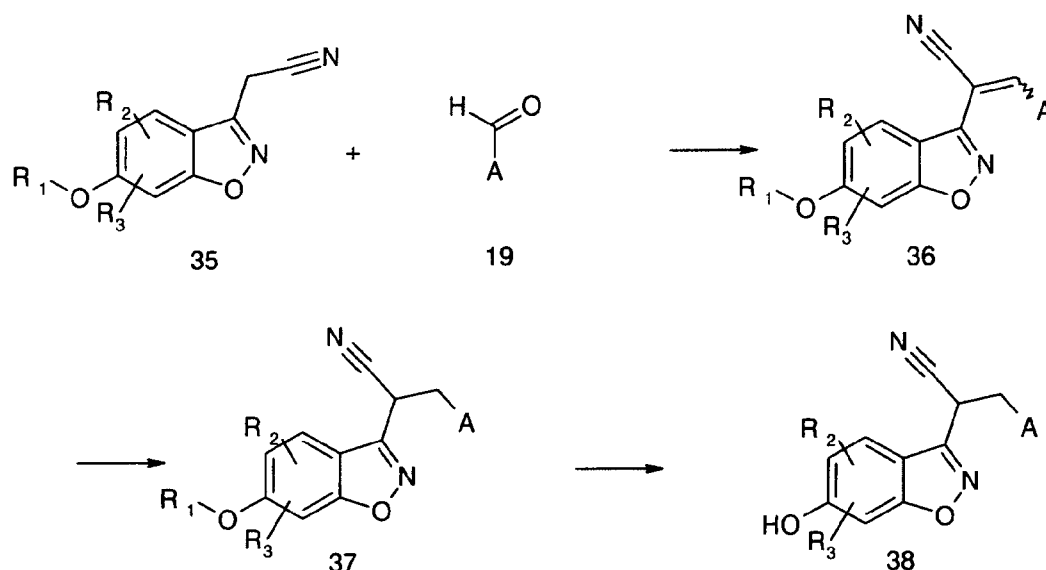
Los derivados de bencisoxazol de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los esquemas generales IIa, IIb, IIc.

Esquema IIa



De acuerdo con el esquema IIa, la cetona ya descrita (5) o la cetona (29) obtenida mediante el procedimiento de Friedel-Craft descrito por K L Kees (J Med Chem, 29, 11, 1986, 2329-2334) se llevan a reflujo en clorhidrato de hidroxilamina usando las condiciones descritas por Y. Yamanaka (Pestic. Sci., 1998, 54, 3, 223-229) para producir respectivamente la oxima no ciclada (28) y (30). El compuesto (28) se cicla a continuación llevando a reflujo la solución de NaOH/EtOH y el compuesto (30) se cicla usando una reacción de Mitsunobu intramolecular (Synthesis, 1981, 1) para dar el bencisoxazol correspondiente (31). La desmetilación del compuesto (31) (si R₁ es metilo) con tribromoborano usando las condiciones descritas por J.F.W. McOmie (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92) o HBr/AcOH o clorhidrato de pirimidinio o la desbencilación de compuestos (31) (si R₁ es bencilo) con Pd/C usando las condiciones descritas por A. M. Felix (J. Org. Chem., 43, 1978, 4194) da el compuesto de hidroxibencisoxazol (32). Este compuesto (32) puede transformarse en el sulfamato correspondiente (33) mediante el tratamiento con hidruro sódico y cloruro de sulfamoilo (P. Nussbaumer., J. Med. Chem., 2002, 45, 4310-20), o mediante reacción con cloruro de sulfamoilo en dimetilacetamida (DMAc) (O. Makoto, Tetrahedron letters, 2000, 41, 7047-51). El compuesto (32) también puede transformarse en el compuesto (34) mediante reacción con 1-(2-cloroetil)piperidina usando las condiciones descritas por M. R. Tremblay (Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 6, 1013-1024).

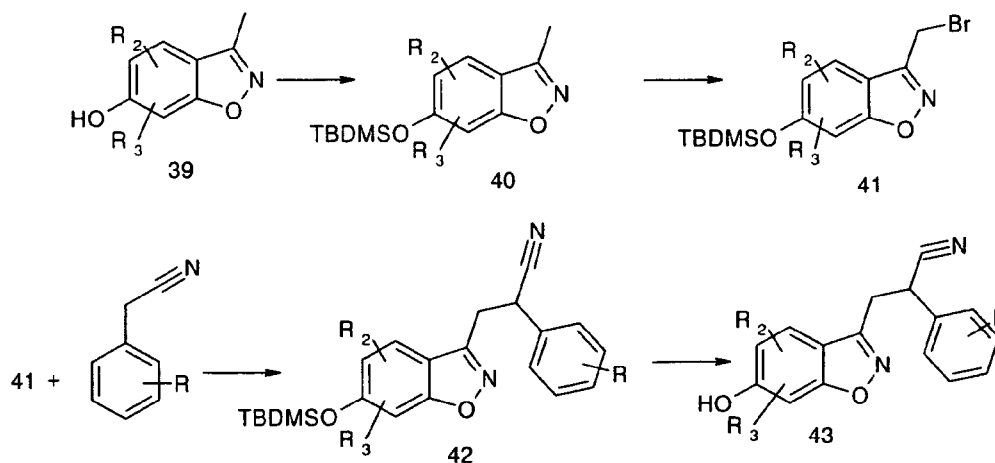
Esquema IIb



De acuerdo con el esquema IIb el bencisoxazol (35) preparado usando las condiciones descritas por H. Uno (Chem. Pharm. Bull., 24, 1976, 632) se hizo reaccionar con el aldehído (19) en NaH/DMF o KOH/EtOH para dar (36). El compuesto (36) se hizo reaccionar con $NaBH_4$ en EtOH para dar (37).

La desmetilación del compuesto (37) con tribromoborano usando las condiciones descritas por J.F.W. McOmie (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92) o HBr/AcOH o clorhidrato de pirimidinio dio el compuesto de hidroxibencisoxazol (38).

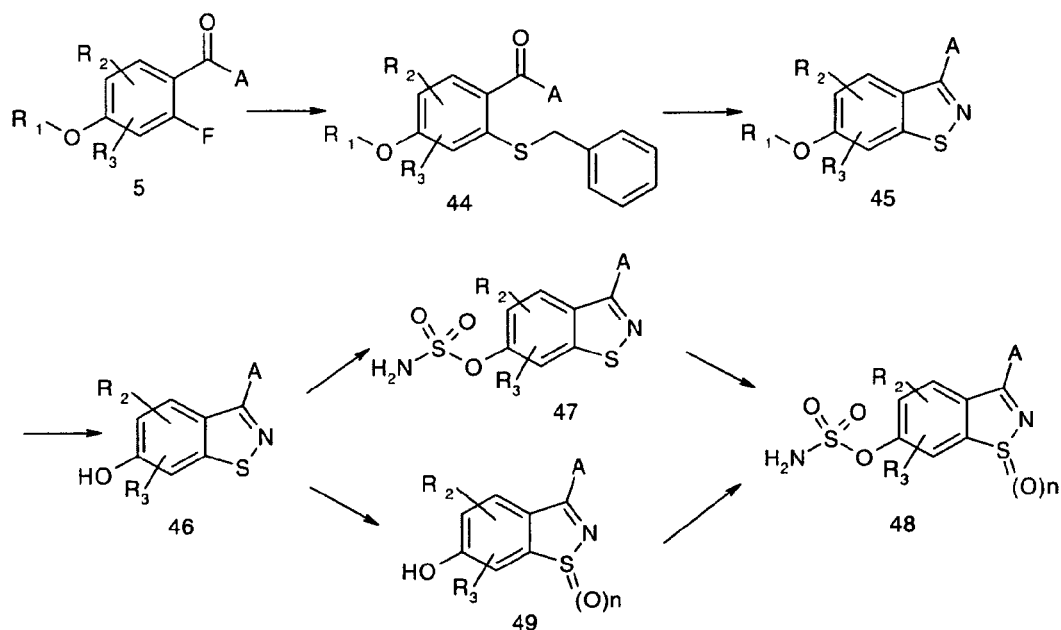
Esquema IIc



De acuerdo con el esquema IIc, el bencisoxazol (39) preparado usando las condiciones descritas por M. A. Elkasaby (Indian J. Chem. Sect B, 1980, 19, 571) se protegió con cloruro de terc-butildimetilsililo en imidazol/DMF (P. M. Kendall, J. Org. Chem., 44, 1979, 1421) y el compuesto (40) obtenido se bromó en presencia de NBS y peróxido de benzoílo para dar (41). El compuesto (41) se hizo reaccionar con LDA y fenilacetoniitrilo sustituido para dar (42) usando el procedimiento descrito por E. Teodori (Bioorg. Med. Chem., 7, 9, 1999, 1873-1880). La desprotección del grupo hidroxilo en presencia de nBu_4F usando las condiciones descritas por E. J. Corey (J. Am. Chem. Soc., 94, 1972, 6190) dio el compuesto (43).

Los derivados de bencisotiazol de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el esquema general III.

Esquema III



(n = 1, 2)

De acuerdo con el esquema III, la cetona (5) se hizo reaccionar con fenilmetanotiol para dar (44). El compuesto obtenido (44) se llevó a reflujo en cloruro de sulfuro seguido de tratamiento en amoníaco para dar bencisotiazol ciclado (45) de acuerdo con el procedimiento descrito por D. M. Fink (Tetrahedron Letters, 1993, 34, 41, 6525-6528). La desmetilación de los compuestos (45) con tribromoborano usando las condiciones descritas por J.F.W. McOmie (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92) o HBr/AcOH o clorhidrato de pirimidinio dio los compuestos de hidroxibencisotiazol (46). Estos compuestos (46) pueden transformarse en los sulfamatos correspondientes (47) mediante tratamiento con hidruro sódico y cloruro de sulfamoilo (P. Nussbaumer, J. Med. Chem., 2002, 45, 4310-20), o mediante reacción con cloruro de sulfamoilo en dimetilacetamida (DMAc) (O. Makoto, Tetrahedron letters, 2000, 41, 7047-51).

La oxidación de estos compuestos (46) y (47) mediante peróxido de hidrógeno en ácido trifluoroacético, siguiendo las condiciones descritas por S. Grivas y E. Ronne (Acta Chemica Scandinavia, 1995, 49, 225-229), dio respectivamente los bencisotiazoles mono y/o dioxidados (49) y (48). El compuesto (49) puede sulfamoiarse para dar (48).

Los esquemas generales I, II y III ilustran la síntesis de compuestos (I) en los que el sustituyente R_1O está en la posición 6- del anillo heterocíclico. Se apreciará, sin embargo, que los compuestos (I) donde el sustituyente R_1O está en la posición 4-, 5- ó 7- del anillo heterocíclico pueden prepararse usando los procedimientos descritos anteriormente.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la invención.

PREPARACIÓN DE ACETOFENONAS (5)

EJEMPLO 1: 4-benciloxi-2-fluorobenzonitrilo

A una mezcla de 2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo (98 g, 0,68 moles) y K_2CO_3 (94 g, 0,68 moles) en acetonitrilo, se le añadió cloruro de bencilo (86,6 g, 0,68 moles). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y la reacción siguió mediante TLC (tolueno/AcOEt 8/2). La mezcla se filtró, se concentró al vacío y se cristalizó a partir de pentano para dar 147 g de un sólido (95%).

1H -RMN (DMSO d_6): 5,25 (s, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,30-7,60 (m, 5H), 7,75 (t, 1H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo 2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo por:

cicloheptil(2-fluoro-4-hidroxifenil)metanona

1-adamantil(2-fluoro-4-hidroxifenil)metanona se obtuvieron respectivamente los siguientes compuestos:

EJEMPLO 2: cicloheptil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona

(71%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,10-2,00 (m, 12H), 3,50 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,85 (dt, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,30-7,60 (m, 6H).

EJEMPLO 3: 1-adamantil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona

(38%)

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): 1,30-2,30 (m, 15H), 5,20 (s, 2H), 6,85 (dt, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,20-7,60 (m, 6H).

EJEMPLO 4: ciclopentil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona

10 Una suspensión de magnesio (19 g, 0,79 moles) y yodo (cantidad catalítica) en THF (20 ml) se llevó a reflujo en N_2 . Una solución de bromuro de ciclopentilo (110 g, 0,738 moles) en THF (400 ml) se añadió lentamente. La mezcla se llevó a reflujo hasta que todo el magnesio se consumió, a continuación se enfrió a 30°C y se añadió a una solución de 4-benciloxi-2-fluorobenzonitrilo (129 g, 0,56 moles) en THF (600 ml). La reacción se agitó a 50°C durante una noche y a continuación se extinguió mediante NH_4Cl acuoso y hielo, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con solución saturada de cloruro sódico. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna rápida (heptano/ EtOAc 9/1) dio 60 g de producto (35%, en forma de sólido).

15 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): 1,40-2,00 (m, 8H), 3,58 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,85-7,20 (m, 2H), 7,25-7,55 (m, 5H), 7,80 (t, 1H).

20 Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo el bromuro de ciclopentilo por cloruro de ciclohexilo, se obtuvo el siguiente compuesto:

EJEMPLO 5: ciclohexil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona

(35%). punto de fusión 78°C .

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): 1,00 a 2,00 (m, 10H), 3,05 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,90-7,10 (m, 2H), 7,20-7,60 (m, 5H), 7,75 (t, 1H).

25 **EJEMPLO 6: 1-adamantil(2-fluoro-4-hidroxifenil)metanona**

30 A una mezcla de AlCl_3 (45 g, 0,337 moles) en 1,2-dicloroetano (DCE, 250 ml) a 0°C se le añadió cloruro de 1-adamantilcarbonilo (36,6 g, 0,228 moles) en DCE (150 ml). 3-fluorofenol (21 g, 0,183 moles) en DCE (100 ml) se añadió lentamente a 0°C . A la reacción le siguió TLC (heptano/tolueno 50/50). La mezcla se vertió sobre HCl 2 N, se extrajo con AcOEt , se lavó con NaHCO_3 y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna rápida (heptano/tolueno 8/2) dio 27 g de 1-adamantil (2-fluoro-4-hidroxifenil)metanona (48% en forma de sólido).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO, d_6): 1,30 (m, 15H), 5,97 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo cloruro de 1-adamantilcarbonilo por cloruro de cicloheptanocarbonilo, se obtuvo el siguiente compuesto:

35 **EJEMPLO 7: cicloheptil(2-fluoro-4-hidroxifenil)metanona**

(60%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,20-2,00 (m, 12H), 3,58 (m, 1H), 6,70-6,90 (m, 2H), 7,90-8,10 (m, 1H), 12,45 (s, 1H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo cloruro de 1-adamantilcarbonilo por cloruro de cicloheptancarbonilo y 3-fluorofenol por 3-fluoroanisol, se obtuvo el siguiente compuesto:

EJEMPLO 8: cicloheptil(4-metoxi-2-fluorofenil)metanona

(45%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,40-2,00 (m, 12H), 1,9 (3, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,50 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 7,75 (t, 1H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo 3-fluorofenol por:

3-fluoroanisol

3,5-dimetoxi-clorobenceno se obtuvieron respectivamente los siguientes compuestos:

10 **EJEMPLO 9: 1-adamantil(4-metoxi-2-fluorofenil)metanona**

(15%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,50-2,30 (m, 15H), 3,85 (s, 3H), 6,60 (2d, 1H), 6,70 (2d, 1H), 7,70 (t, 1H).

EJEMPLO 10: 1-adamantil(2-cloro-4,6-dimetoxifenil)metanona (22%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , d_1): 1,60-2,10 (m, 15H), 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,50 (s, 1H).

- 15 Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo 3-fluorofenol por 3,4-dimetoxi-fluorobenceno y cloruro de 1-adamantilcarbonilo por cloruro de ciclohexancarbonilo, se obtuvo el siguiente compuesto:

EJEMPLO 11: ciclohexil(2-fluoro-4-hidroxi-5-metoxifenil)metanona

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO , d_6): 1,00-2,00 (m, 10H), 3,05 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 10,50 (s, 1H).

PREPARACIÓN DE INDAZOLES (6), (7), (8) y (12)

20 **EJEMPLO 12: 6-benciloxi-3-ciclopentil-1H-indazol**

Una mezcla de ciclopentil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona (40 g, 0,13 moles) en hidrato de hidrazina (50 ml) se llevó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se filtró, se disolvió en EtOAc, y a continuación se lavó con NH_4Cl acuoso y solución saturada de cloruro sódico. La solución se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna rápida (tolueno/EtOAc 9/1) dio el producto esperado (13 g, 45% en forma de sólido).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO d_6): 1,40-2,20 (m, 8H), 3,34 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,20-7,53 (m, 5H), 7,57 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo ciclopentil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona por:

ciclohexil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona

- 30 cicloheptil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona

1-adamantil(4-metoxi-2-fluorofenil)metanona

cicloheptil(4-metoxi-2-fluorofenil)metanona

se obtuvieron respectivamente los siguientes compuestos:

EJEMPLO 13: 6-benciloxi-3-ciclohexil-1H-indazol

(58%).

¹H-RMN (CDCl₃): 1,10-2,10 (m, 10H), 2,95 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,20-7,55 (m, 5H), 7,65 (d, 1H), 12,32 (s, 1H).

5 **EJEMPLO 14: 6-benciloxi-3-cicloheptil-1H-indazol**

(85%).

¹H-RMN (CDCl₃): 1,20-2,10 (m, 12H), 2,55 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,45 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,20-7,50 (m, 5H).

EJEMPLO 15: 3-(1-adamantil)-6-metoxi-1H-indazol

10 (30%).

¹H-RMN (CDCl₃): 1,50-2,70 (m, 15H), 3,85 (s, 3H), 6,78 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).

EJEMPLO 16: 3-cicloheptil-6-metoxi-1H-indazol

(45%).

¹H-RMN (CDCl₃): 1,40-2,30 (m, 12H), 3,22 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,65-6,90 (m, 2H), 7,58 (d, 1H).

15 Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo hidrato de hidrazina por 1-(4-benciloxifenil)hidrazina (preparada según el documento K.J. Duffy, J Med Chem 2001, 44, 22, 3730-3745), se obtuvo el siguiente compuesto:

EJEMPLO 17: 6-benciloxi-3-ciclopentil-1-(4-benciloxifenil)-1H-indazol

(66%).

20 ¹H-RMN (DMSO d₆): 1,15-2,05 (m, 10H), 2,95 (dt, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,25-7,58 (m, 5H), 7,65 (d, 1H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo ciclopentil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona por ciclohexil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona e hidrato de hidrazina por metilhidrazina, se obtuvo el siguiente compuesto:

EJEMPLO 18: 6-benciloxi-3-ciclohexil-1-metil-1H-indazol

(66%).

25 ¹H-RMN (DMSO d₆): 1,15-2,05 (m, 10H), 2,95 (dt, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,25-7,58 (m, 5H), 7,65 (d, 1H).

EJEMPLO 19: 1-bencil-6-benciloxi-3-ciclohexil-1 H-indazol

(76%).

30 ¹H-RMN (DMSO d₆): 1,15-2,05 (m, 10H), 2,95 (dt, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,15-7,65 (m, 10H), 7,65 (d, 1H).

EJEMPLO 20: Tercio-butil-6-benciloxi-3-ciclohexil-1H-indazol-1-carboxilato

A 0°C se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (36,38 g, 0,166 moles) en acetonitrilo (340 ml) a una mezcla de 6-benciloxi-3-ciclohexil-1H-indazol (42,50 g, 0,138 moles), TEA (22 ml, 0,152 moles), acetonitrilo (460 ml) y DMAP (3,40 g, 0,027 moles).

- 5 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua acidificada con HCl 2 N a pH 2. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se diluyó en éter diisopropílico, el producto esperado cristalizó (44,50 g, rendimiento 79 %).

¹H-NMR (DMSO d₆): 1,15-2,05 (m, 19H), 3,00 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H), 7,69 (d, 1H), 7,78 (d, 2H).

10 **EJEMPLO 21: 6-benciloxi-3-ciclopentil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indazol**

6-benciloxi-3-ciclopentil-1H-indazol se calentó durante 1 hora con NaOH (1,64 g, 41 mmoles) y 1-(2-cloroetil)piperidina en EtOH (60 ml) a 40°C. A la reacción le siguió TLC (tolueno/dioxano: 7/3), y una vez completada, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió mediante NH₄Cl, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna rápida (tolueno/1,4-dioxano 7/3) dio el producto esperado (600 mg, 8% en forma de sólido).

- 15 ¹H-RMN (DMSO d₆): 1,40-2,40 (m, 14H), 2,50-2,80 (m, 2H), 3,10-3,60 (m, 5H), 4,30 (t, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,60 (d, 1H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo 1-(2-cloroetil)piperidina por bromuro de 4-bromobencilo, se obtuvo el siguiente compuesto:

20 **EJEMPLO 22: 6-benciloxi-1-(4-bromobencil)-3-ciclopentil-1H-indazol**

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,50-2,20 (m, 8H), 3,38 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,78 (dd, 1H), 7,05-7,55 (m, 10H), 7,60 (d, 1H).

EJEMPLO 23: 3-ciclopentil-1H-indazol-6-ol

- 25 Una mezcla de 6-benciloxi-3-ciclopentil-1H-indazol (13 g, 0,102 moles), Pd/C (5%, 0,65 g) y PtO₂ (cantidad catalítica) en etanol (130 ml) se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno. A la reacción le siguió TLC (heptano/EtOAc 50/50). Una vez completada, la mezcla se filtró sobre Celite® y se concentró al vacío. La cristalización a partir de CH₂Cl₂/pentano dio 7,2 g de cristales blancos (85%). punto de fusión 175°C.

¹H-RMN (DMSO, d₆): 1,40-2,20 (m, 8H), 3,35 (m, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 12,05 (s, 1H).

- 30 Usando el mismo procedimiento, pero sustituyendo 6-benciloxi-3-ciclopentil-1H-indazol por:

6-benciloxi-3-ciclohexil-1H-indazol

6-benciloxi-3-ciclohexil-1-metil-1H-indazol

6-benciloxi-3-ciclopentil-1-(4-benciloxifenil)-1H-indazol

6-benciloxi-3-ciclopentil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indazol

- 35 6-benciloxi-1-(4-bromobencil)-3-ciclopentil-1H-indazol

1-bencil-6-benciloxi-3-ciclopentil-1H-indazol

Tercio-butil-6-benciloxi-3-ciclohexil-1H-indazol-1-carboxilato

se obtuvieron respectivamente los siguientes compuestos:

EJEMPLO 24: 3-ciclohexil-1H-indazol-6-ol

(85%). punto de fusión 147°C.

5 ¹H-RMN (DMSO d₆): 1,10-2,10 (m, 10H), 2,90 (m, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 12,05 (s, 1H).

EJEMPLO 25: 3-ciclohexil-1-metil-1H-indazol-6-ol

(75%). punto de fusión 205°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,00 (m, 10H), 2,92 (dt, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,60 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 9,58 (s, 1H).

10 **EJEMPLO 26: 3-ciclopentil-1-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-6-ol**

(54%). punto de fusión 178°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,50-2,20 (m, 8H), 3,40 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

EJEMPLO 27: clorhidrato de 3-ciclopentil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indazol-6-ol

15 (90%). punto de fusión 120°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,15-2,30 (m, 14H), 2,90 (m, 2H), 3,20-3,60 (m, 5H), 4,68 (t, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

EJEMPLO 28: 1-(4-bromobencil)-3-ciclopentil-1H-indazol-6-ol

(90%). punto de fusión 147°C.

20 ¹H-RMN (DMSO d₆): 1,45-2,30 (m, 8H), 3,35 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,00-7,40 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (s, 1H).

EJEMPLO 29: 1-bencil-3-ciclohexil-1H-indazol-6-ol

(40%) punto de fusión 154°C

25 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,10-2,40 (m, 10H), 3,03 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,00-7,35 (m, 5H), 7,60 (d, 1H).

EJEMPLO 30: Tercio-butil-3-ciclohexil-6-hidroxi-1H-indazol-1-carboxilato

(87%) punto de fusión 124°C

¹H-NMR (DMSC d₆): 1,20-2,05 (m, 19H), 2,95 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,65 (d, 1H).

EJEMPLO 31: clorhidrato de 3-(1-adamantil)-1H-indazol-6-ol

30 Una mezcla de 3-(1-adamantil)-6-metoxi-1H-indazol (210 mg, 0,75 moles) en HBr al 40% en ácido acético (10 ml) se calentó durante una noche a 70°C. La mezcla se vertió sobre hielo y se neutralizó con una solución de NaHCO₃, a continuación se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna rápida (heptano/EtOAc 50/50) dio 200 mg del producto. El sólido se cristalizó en forma de

sal de HCl a partir de Et₂O. Los cristales se filtraron, se lavaron con éter y se secaron para dar 160 mg de sal (80%). punto de fusión 140°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,00-2,60 (m, 15H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,55 (d, 1H). Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo 3-(1-adamantil)-6-metoxi-1H-indazol por 3-cicloheptil-6-metoxi-1H-indazol, se obtuvo el siguiente compuesto:

EJEMPLO 32: clorhidrato de 3-cicloheptil-1H-indazol-6-ol

(60%). punto de fusión 95°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,00 (m, 12H), 3,1 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,60 (d, 1H).

PREPARACIÓN DE 1H-INDAZOL SULFONAMIDAS (9), (10), (11), (13) y (14)

EJEMPLO 33: 6-benciloxi-3-cicloheptil-1H-indazol-1-sulfonamida

Cloruro de sulfamoilo (2,9 g, 25 mmoles) se añadió a una solución de 6-benciloxi-3-cicloheptil-1H-indazol (6) (4 g, 1,75 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (40 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 3 h a 0°C. Después de la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución de NH₄Cl y solución saturada de cloruro sódico. Ésta se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna rápida seguida de cristalización a partir de EtOH dio 1,2 g de cristales amarillos (24%).

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,00 (m, 12H), 2,58 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,65-7,00 (m, 1H), 7,20-7,50 (m, 6H), 7,92 (s, 1H), 8,55 (s, 2H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo 6-benciloxi-3-cicloheptil-1H-indazol por:

6-benciloxi-3-ciclohexil-1H-indazol

3-ciclohexil-1H-indazol-6-ol

3-ciclohexil-1-metil-1H-indazol-6-ol

1-bencil-3-ciclohexil-1H-indazol-6-ol

Tercio-butil-6-benciloxi-3-ciclohexil-1H-indazol-1-carboxilato

se obtuvieron respectivamente los siguientes compuestos:

EJEMPLO 34: 6-benciloxi-3-ciclohexil-1H-indazol-1-sulfonamida

(100%).

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,10 a 2,10 (m, 10 H), 3,05 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,25-7,60 (m, 6H), 7,80 (d, 1H), 8,35 (s, 2H).

EJEMPLO 35: 1-(aminosulfonil)-3-ciclohexil-1H-indazol-6-il-sulfamato

(40%). punto de fusión 213°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,10 (m, 10H), 3,13 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,50 (s, 2H).

EJEMPLO 36: 3-ciclohexil-1-metil-1H-indazol-6-sulfamato

(84%). punto de fusión 188°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,10 (m, 10H), 3,03 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 2H).

EJEMPLO 37: 1-bencil-3-ciclohexil-1H-indazol-6-il-sulfamato

(85%) punto de fusión 188°C

5 ¹H-NMR (DMSC d₆): 1,10-2,10 (m, 10H), 3,04 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,10 (m, 5H), 5,53 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,00 (s, 2H).

EJEMPLO 38: Tercio-butil-6-[(aminosulfonil)oxi]-3-ciclohexil-1H-indazol-1-carboxilato

(46%) punto de fusión 128°C

¹H-NMR (DMSC d₆): 1,20-2,10 (m, 19H), 3,10 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,90-8,05 (m, 2H), 8,11 (s, 2H).

10 Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 21 pero sustituyendo 6-benciloxi-3-ciclopentil-1H-indazol por:

6-benciloxi-3-cicloheptil-1H-indazol-1-sulfonamida

6-benciloxi-3-ciclohexil-1H-indazol-1-sulfonamida

se obtuvieron respectivamente los siguientes compuestos:

EJEMPLO 39: 3-cicloheptil-6-hidroxi-1H-indazol-1-sulfonamida

15 punto de fusión 155°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,00 (m, 12H), 2,60 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,90 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,80 (s, 1H).

EJEMPLO 40: 3-ciclohexil-6-hidroxi-1H-indazol-1-sulfonamida

punto de fusión 162°C.

20 ¹H-RMN (DMSO d₆): 1,10-2,10 (m, 10H), 3,00 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,22 (s, 2H), 10,05 (s, 1H).

EJEMPLO 41: 3-ciclohexil-1H-indazol-6-il-sulfamato

25 Una mezcla de tercio-butil-6-[(aminosulfonil)oxi]-3-ciclohexil-1H-indazol-1-carboxilato (4,00 g, 10,12 mmoles), agua (10 ml), dioxano (30 ml) y varias gotas de HCl concentrado (30%) se agitó durante una noche y se vertió en agua. El precipitado se recogió mediante filtración para dar el producto esperado. La cristalización a partir de tolueno dio cristales blancos (1,25 g, 48%)

¹H-NMR (DMSO d₆): 1,10-2,10 (m, 10H), 3,04 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,96 (s, 2H).

PREPARACIÓN DE 3-BROMOMETIL-1H-INDAZOLES (16), (17) y (18)

EJEMPLO 42: 1-[(terc-butoxicarbonil)oxi]-6-metoxi-3-metil-1H-indazol

30 Di-terc-butil-dicarbonato en acetonitrilo se mezcló a 0°C con 6-metoxi-3-metil-1H-indazol (preparado siguiendo el procedimiento descrito por F. Dennler, Tetrahedron, 22, 1966, 3131-3139) (26,27 g, 0,162 moles), acetonitrilo (200 ml), trietilamina (25 ml, 0,178 moles) y DMAP (3,96 g, 0,0324 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El acetonitrilo se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se acidificó a pH = 2 con una solución de HCl concentrado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se colocó en éter diisopropílico. Se obtuvieron 23,9 g del producto esperado (en forma de sólido, 59%). ¹H-RMN (DMSO d₆): 1,60 (s, 9H), 2,44 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,95 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (d, 1H).

EJEMPLO 43: 1-[(terc-butoxicarbonil)oxi]-6-metoxi-3-bromometil-1H-indazol

1-[(terc-butoxicarbonil)oxi]-6-metoxi-3-metil-1H-indazol (25,2 g, 0,096 moles) se disolvió en CCl₄ y se mezcló con peróxido de benzoílo (2,33 g, 9,6 mmoles). N-bromosuccinimida (NBS, 18,8 g, 0,109 moles) se añadió lentamente a esta mezcla y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite®, el filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en columna rápida con tolueno. Se obtuvieron 10,5 g del producto esperado (32%, en forma de aceite).

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,65 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,80 (d, 1H)

EJEMPLO 44: {1-[(terc-butoxicarbonil)oxi]-6-metoxi-1H-indazol-3-il}acetonitrilo

KCN (5,73 g, 88 mmoles) en 23 ml de H₂O se añadió gota a gota a 0°C a 1-[(terc-butoxicarbonil)oxi]-6-metoxi-3-bromometil-1H-indazol (10,5 g, 30,08 mmoles) en 80 ml de etanol y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 30 minutos. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y precipitación en éter diisopropílico dieron el producto esperado (4,42 g, 50% en forma de sólido).

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,65 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

PREPARACIÓN DE (1H-INDAZOL-3-IL)ACETONITRILLO (20), (21) y (22)**EJEMPLO 45: 2-(Z/E)-2-(6-metoxi-1H-indazol-3-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enonitrilo**

Una solución de KOH al 40% en 3,5 ml de agua y 7,1 ml de etanol se añadió gota a gota a p-anisaldehído (2,06 ml, 16,9 mmoles) y {1-[(terc-butoxicarbonil)oxi]-6-metoxi-1H-indazol-3-il}acetonitrilo en etanol. Una vez que la reacción estaba completa, la mezcla se filtró para obtener 3,53 g del producto esperado (77% en forma de sólido).

¹H-RMN (DMSO d₆): 3,35 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,70-7,20 (m, 4H), 7,85-8,15 (m, 4H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo p-anisaldehído por ciclohexanocarboxaldehído, se obtuvo el siguiente compuesto:

EJEMPLO 46: 2-(Z/E)-3-ciclohexil-2-(6-metoxi-1H-indazol-3-il) prop-2-enonitrilo

(55,4%).

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-1,80 (m, 10H), 2,60-2,75 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 13,20 (s, 1H).

EJEMPLO 47: 2-(6-metoxi-1H-indazol-3-il)-3-(4-metoxifenil)propanonitrilo

A 2-(6-metoxi-1H-indazol-3-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enonitrilo (3,53 g, 11,56 mmoles) disuelto en etanol se le añadió por partes NaBH₄ (0,66 g, 17 mmoles). La mezcla se agitó a 70°C durante una noche, a continuación se vertió en agua, se acidificó con HCl concentrado, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El aceite se precipitó en etanol y éter diisopropílico para dar el producto esperado (3,18 g, en forma de un polvo blanco 85,3%).

¹H-RMN (DMSO d₆): 3,56 (s, 3H), 3,60-3,80 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,26 (t, 1H), 6,90-7,30 (m, 6H), 7,97 (d, 1H), 11,13 (s, 1H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo 2-(Z/E)-2-(6-metoxi-1H-indazol-3-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enonitrilo por 2-(Z/E)-3-ciclohexil-2-(6-metoxi-1H-indazol-3-il)prop-2-enonitrilo, se obtuvo el siguiente compuesto:

EJEMPLO 48: 3-ciclohexil-2-(6-metoxi-1H-indazol-3-il) propanonitrilo

(97,5%).

¹H-RMN (DMSO d₆): 0,85-2,45 (m, 13H), 3,80 (s, 3H), 4,65 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 12,85 (s, 1H).

EJEMPLO 49: 3-ciclohexil-2-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)propanonitrilo

5 3-ciclohexil-2-(6-metoxi-1H-indazol-3-il)propanonitrilo (1,61 g, 5,68 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ y se enfrió con un baño de hielo. BBr₃/CH₂Cl₂ 1 M (8,6 ml, 8,52 mmoles) se añadió a esta mezcla, que se agitó a 50°C, y a continuación se vertió sobre solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna rápida (CH₂Cl₂/MeOH 98/2). La cristalización a partir de EtOH dio 780 mg de cristales blancos (51%). punto de fusión 175°C.

10 ¹H-RMN (DMSO d₆): 0,80-2,05 (m, 13H), 4,65 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 9,70 (s, 1H), 12,60 (s, 1H).

PREPARACIÓN DE PROPANAMIDAS (23)

Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 27, pero sustituyendo 3-(1-adamantil)-6-metoxi-1H-indazol por 3-ciclohexil-2-(6-metoxi-1H-indazol-3-il)propanonitrilo, se obtuvo el siguiente compuesto:

EJEMPLO 50: 3-ciclohexil-2-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)propanamida

15 (34%). punto de fusión = 199°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 0,70-2,10 (m, 13H), 3,90 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 9,50 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).

PREPARACIÓN DE OXIMAS (28) y (30)

EJEMPLO 51: 1-adamantil(2-cloro-4,6-dihidroxifenil)metanona

20 Tribromuro de boro 1 M en CH₂Cl₂ se añadió a una solución de 1-adamantil-(2-cloro-4,6-dimetoxifenil) metanona (7 g, 21,0 mmoles) y CH₂Cl₂ (30 ml). La mezcla se calentó durante una noche y a continuación se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto esperado (1,9 g, 30%).

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,00-1,90 (m, 15H), 6,25 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 10,00 (s, 2H).

EJEMPLO 52: oxima de 1-adamantil(2-cloro-4,6-dihidroxifenil) metanona

1-adamantil-(2-cloro-4,6-dihidroxifenil)metanona (1,9 g, 6,2 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (100 g) y piridina (50 ml) se llevaron a reflujo durante 4 h. la mezcla se concentró al vacío, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. La cromatografía en columna rápida (AcOEt/tolueno 3/7) dio la oxima pura (1 g en forma de un sólido, 50%).

30 ¹H-RMN (DMSO d₆): 1,50-2,00 (m, 15H), 6,24 (s, 1H), 6,28 (s, 1H).

Usando el mismo procedimiento, pero sustituyendo 1-adamantil-(2-cloro-4,6-dihidroxifenil) metanona por:

1-adamantil-(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona

cicloheptil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona

se obtuvieron respectivamente los siguientes compuestos:

EJEMPLO 53: oxima de 1-adamantil-(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona

(32%).

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,20 (m, 15H), 5,10 (s, 2H), 6,80 (dt, 1H), 6,90-7,17 (m, 2H), 7,20-7,60 (m, 5H), 10,55 (s, 1H).

EJEMPLO 54: oxima de cicloheptil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona

(60%).

5 ¹H-RMN (DMSO d₆): 1,10-2,00 (m, 12H), 2,10-2,20 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,67-6,85 (m, 1H), 6,90-7,15 (m, 2H), 7,25-7,50 (m, 5H), 10,47 (s, 1H).

PREPARACIÓN DE BENCISOXAZOLES (31), (32) y (34)

EJEMPLO 55: 6-benciloxi-3-ciclohexil-1,2-bencisoxazol

10 Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (11,7 g) en agua tibia (100 ml) se vertió en una mezcla de ciclohexil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona (20,22 g, 64,7 mmoles) y EtOH (54 ml). Una solución de hidróxido sódico (11,13 g, 0,278 moles) en agua (54 ml) se añadió a continuación tan rápidamente como lo permitía el reflujo. La mezcla de reacción se calentó durante 12 h y a continuación la mayoría del EtOH se retiró mediante destilación. Al residuo se le añadió una solución de hidróxido de potasio (8,7 g, 0,155 moles) en agua (54 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 2 días, a continuación se enfrió a aproximadamente 6°C y se agitó vigorosamente. Se obtuvo un sólido blanco, que se lavó exhaustivamente con agua y se trituró con éter diisopropílico. El bencisoxazol se obtuvo en forma de un polvo blanco (12,26 g, 62%) después de la filtración. punto de fusión 110°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,00-2,10 (m, 10H), 3,05 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,25-7,55 (m, 6H), 7,75 (d, 1H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo ciclohexil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona por ciclohexil-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metoxifenil)metanona, se obtuvo el siguiente compuesto:

20 **EJEMPLO 56: 3-ciclohexil-6-hidroxi-5-metoxibencisoxazol**

(50,5%).

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,10 (m, 10H), 3,05 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

EJEMPLO 57: 3-(1-adamantil)-4-cloro-1,2-bencisoxazol-6-ol

25 Dietilazodicarboxilato (0,92 g, 1,7 eq) en THF (20 ml) se añadió a una mezcla de oxima de 1-adamantil(2-cloro-4,6-dihidroxifenil)metanona (1 g, 3,1 mmoles), trifenilfosfina (1,4 g, 1,7 eq) en THF (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó 2 h a 0°C, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. La cromatografía en columna rápida (AcOEt/tolueno 1/9) y la cristalización a partir de EtOH produjeron el producto esperado (230 mg, 23%). punto de fusión 215°C.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,50-2,10 (m, 15H), 6,23 (d, 1H), 6,32 (d, 1H).

30 **EJEMPLO 58: 3-(1-adamantil)-6-benciloxi-1,2-bencisoxazol**

Oxima de 1-adamantil-(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona (2,3 mg, 6 mM) en DMF (30 ml) se añadió a 0°C gota a gota en N₂, a una suspensión agitada de NaH (0,61 g, 18 mM, dispersión en aceite al 60%) en DMF (10 ml). Después de la adición completa, se dejó calentar a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió en H₂O. El precipitado se recogió por filtración para dar el producto esperado (2,06 g, 95%). punto de fusión 132°C.

35 ¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,45 (m, 15H), 5,22 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,30-7,60 (m, 6H), 7,72 (d, 1H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo oxima de 1-adamantil-(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona por oxima de cicloheptil (4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona, se obtuvo el siguiente compuesto

EJEMPLO 59: 6-benciloxi-3-cicloheptil-1,2-bencisoxazol

(90%). punto de fusión 80°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,30-2,20 (m, 12H), 3,25 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,25-7,60 (m, 6H), 7,75 (d, 1H).

Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23, pero sustituyendo 6-benciloxi-3-ciclopentil-1H-indazol por:

5 3-(1-adamantil)-6-benciloxi-1,2-bencisoxazol

6-benciloxi-3-cicloheptil-1,2-bencisoxazol

6-benciloxi-3-ciclohexil-1,2-bencisoxazol

se obtuvieron respectivamente los siguientes compuestos:

EJEMPLO 60: 3-(1-adamantil)-1,2-bencisoxazol-6-ol

10 (47,5%). punto de fusión 215°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,40-2,20 (m, 13H), 2,35 (s, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

EJEMPLO 61: 3-cicloheptil-1,2-bencisoxazol-6-ol

(48%). punto de fusión 156°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,20 (m, 12H), 3,18 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 10,25 (s, 1H).

15 **EJEMPLO 62: 3-ciclohexil-1,2-bencisoxazol-6-ol**

(37%). punto de fusión 181°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,10-2,10 (m, 10H), 3,02 (dt, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 10,25 (s, 1H).

EJEMPLO 63: 3-ciclohexil-1,2-bencisoxazol-5,6-diol

20 Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 42, pero sustituyendo 3-ciclohexil-2-(6-metoxi-1H-indazol-3-il)propanonitrilo por 3-ciclohexil-6-hidroxi-5-metoxibencisoxazol, se obtuvo el producto esperado (48,4%). punto de fusión 177°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,05 (m, 10H), 3,05 (dt, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 9,55 (s a, 2H).

EJEMPLO 64: 3-ciclohexil-6-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1,2-bencisoxazol

25 Una mezcla de 3-ciclohexil-1,2-bencisoxazol-6-ol (2,69 g, 12 mmoles), clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina (2,39 g, 13 mmoles) y K₂CO₃ (3,59 g, 26 mmoles) en CH₃CN (30 ml) se calentó a reflujo durante 3 h y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un residuo (3,78 g). Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (tolueno/1,4-dioxano 8/2). La cristalización a partir de EtOH dio cristales blancos (0,53 g, 13,4%). punto de fusión 69°C.

30 ¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,10 (m, 16H), 2,30-2,50 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,95-3,05 (dt, 1H), 4,15 (t, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

EJEMPLO 65: Trihidroxibenzoína

Resorcinol (100 g, 0,91 moles) y ácido 4-hidroxifenilacético (138,4 g, 0,91 moles) se disolvieron en $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (346 ml, 2,73 moles) en N_2 . La mezcla se agitó y se calentó a 50-60°C. Después de la reacción completa, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un gran volumen de agua con hielo. El producto en bruto se retiró por filtración y se secó para dar trihidroxibenzoína (70%). punto de fusión 211°C.

^1H -RMN (Acetona d_6): 4,12 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,54-7,6 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).

EJEMPLO 66: 1-[2-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]etanona

A una suspensión enfriada (0-5°C) de trihidroxibenzoína (100 g, 0,41 moles) y, como catalizador, TsOH (0,062 g) en tolueno (350 ml), se añadió lentamente una solución de dihidropirano (DHP) (150 ml, 1,64 moles). La mezcla de reacción se volvió homogénea y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trietilamina y el disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite marrón cristalizó después de trituración con isopropanol caliente (1,2 l) y se recogió un sólido blanco (182 g, 90%).

^1H -RMN (CDCl_3): 1,40-2,05 (m, 12H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,65-3,90 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,30 (t, 1H), 5,40 (t, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 12,52 (s, 1H).

EJEMPLO 67: oxima de 1-[2-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]etanona

Una mezcla de 1-[2-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)]-2-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]etanona (5 g, 12 mmoles) y H_2NOH , HCl (8,59 g, 12,3 mmoles) se agitó durante 24 h en piridina (65 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en un gran volumen de H_2O /trietilamina 99/1 y a continuación se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre Na_2SO_4 , se evaporó el EtOAc. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (tolueno/1,4-dioxano 90/1 + TEA 1%) para proporcionar un aceite incoloro (5,05 g, 97%).

^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$): 1,30-2,00 (m, 12H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 5,38 (t, 1H), 5,45 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,05-7,30 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 11,63 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

EJEMPLO 68: 6-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)bencil]-1,2-bencisoxazol

Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 54, pero sustituyendo oxima de 1-adamantil-(2-cloro-4,6-dihidroxifenil)metanona por oxima de 1-[2-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]etanona, se obtuvo el producto esperado (25%).

^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$): 1,40-2,10 (m, 12H), 3,40-3,85 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,90-7,10 (m, 3H), 7,20-7,35 (m, 3H), 7,55 (d, 1H).

PREPARACIÓN DE SULFAMATO DE BENCISOXAZOL (33)

Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 33, pero sustituyendo 6-benciloxi-3-cicloheptil-1H-indazol por:

3-(1-adamantil)-1,2-bencisoxazol-6-ol

3-cicloheptil-1,2-bencisoxazol-6-ol

3-cidoheptil-1,2-bencisoxazol-6-ol

se obtuvieron respectivamente los siguientes compuestos:

EJEMPLO 69: sulfamato de 3-(1-adamantil)-1,2-bencisoxazol-6-ilo

(82%). punto de fusión 87°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,50-2,45 (m, 15H), 7,28 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,15 (s, 2H).

EJEMPLO 70: sulfamato de 3-cicloheptil-1,2-bencisoxazol-6-ilo

(54%). punto de fusión 82°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,40-2,10 (m, 12H), 3,32 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (s, 2H).

5 **EJEMPLO 71: sulfamato de 3-ciclohexil-1,2-bencisoxazol-6-ilo**

(46%). punto de fusión 145°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20-2,20 (m, 10H), 3,15 (dt, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (s, 2H).

PREPARACIÓN DE BENCISOXAZOLES (36) (37) y (38)

EJEMPLO 72: 2-(Z/E)-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enonitrilo (referencia)

10 Una solución de KOH/H₂O al 40% (3 ml) y EtOH (4,8 ml) se añadió lentamente a una mezcla heterogénea de (6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)acetonitrilo (2,4 g, 12,7 mmoles), preparada según el documento H. Uno (Chem. Pharm. Bull., 24 (4), 632-643, 1976), 4-metoxibenzaldehído (1,1 eq, 14 mmoles, 1,8 g) y EtOH (24 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el precipitado se filtró al vacío, se lavó con agua y EtOH, para dar 2-(Z/E)-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-2-il)-3-(4-metoxi-fenil)-prop-2-enonitrilo puro (3,15 g, 81%).

15 ¹H-RMN (acetona d₆) = 3,94 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,08 (dd, 1H), 7,15 (d, 2H), 8,05-8,30 (m, 4H).

EJEMPLO 73: 2-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-3-(4-metoxifenil)propanonitrilo (referencia)

20 NaBH₄ (1,05 eq, 0,2 g, 5,15 mmoles) se añadió a una solución heterogénea de 2-(Z/E)-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-3-(4-metoxi-fenil)prop-2-enonitrilo (1,5 g, 4,9 mmoles) y EtOH (20 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 1 h, y se acidificó a pH 1 con HCl 1 N, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 2-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-3-(4-metoxifenil)propanonitrilo puro (1,5 g, 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) = 3,35 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,45 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,50 (d, 1H).

EJEMPLO 74: 2-(6-hidroxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-3-(4-hidroxifenil)propanonitrilo (referencia)

25 A una solución de 2-(6-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-il)-3-(4-metoxifenil)propanonitrilo (1,5 g, 4,9 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml) en N₂, se añadió BBr₃ 1 M en CH₂Cl₂ (4 eq, 20 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 2 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna rápida (CH₂Cl₂/MeOH 98/2) y la cristalización a partir de EtOH produjeron los cristales esperados (850 mg, 62%). punto de fusión 214°C.

30 ¹H-RMN (DMSO d₆): 3,25 (m, 2H), 5,10 (t, 1H), 6,65 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 72, pero sustituyendo 4-metoxibenzaldehído por ciclohexanol y a continuación usando los mismos procedimientos que se describen en los Ejemplos 72 y 73, se obtuvo el siguiente compuesto:

EJEMPLO 75: 2-(6-hidroxi-2-bencisoxazol-3-il)-3-ciclohexil-propanonitrilo

35 (63%). punto de fusión 111°C.

¹H-RMN (acetona d₆): 0,80-2,10 (m, 13H), 4,56 (dd, 1H), 6,90 (dd, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 9,38 (s, 1H).

PREPARACIÓN DE BENCISOTIAZOLES (45) y (46)**EJEMPLO 76: ciclohexil(4-benciloxi-2-benciltiofenil)metanona**

Una solución de fenilmetanotiol (2,35 ml, 20 mmoles) en THF (10 ml) se añadió lentamente a una mezcla de terc-butóxido de potasio (2,24 g, 20 mmoles) en THF (80 ml) en N₂ a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y ciclohexil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona (6,5 g, 20 mmoles) en THF (10 ml) se añadió lentamente. La mezcla se calentó durante 2 h a 50°C y se vertió en una solución acuosa de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (Heptano/AcOEt 90/10 con TEAal 0,1%) para dar ciclohexil(4-benciloxi-2-benciltiofenil)metanona (8,3 g, 100%).

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,00-1,85 (m, 10H), 3,10-3,30 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15-7,60 (m, 10H), 7,90 (d, 1H).

EJEMPLO 77: 6-benciloxi-3-ciclohexil-1,2-bencisotiazol

Cloruro de sulfurilo (1,77 ml, 2,2 mmoles) se añadió lentamente a una solución de ciclohexil(4-benciloxi-2-benciltiofenil)metanona (8,77 g, 21 mmoles) en CH₂Cl₂ (80 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. Se añadió THF (80 ml) a la mezcla y a continuación EtOH (80 ml) saturado con amoníaco se añadió lentamente a 0°C. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto en bruto. La cromatografía en columna rápida (heptano/AcOEt 98/2) dio 6-benciloxi-3-ciclohexil-1,2-bencisotiazol (3,55 g, 52%).

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,10 a 2,00 (m, 10H), 3,25 (dt, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,25 a 7,55 (m, 5H), 7,75 (d, 1H), 8,02 (d, 1H).

EJEMPLO 78: 3-ciclohexil-1,2-bencisotiazol-6-ol

Una solución de tribromuro de boro 1 M en CH₂Cl₂ (11,9 ml, 11,9 mmoles) se añadió lentamente a una solución de 6-benciloxi-3-ciclohexil-1,2-bencisotiazol (3,5 g, 10 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se vertió en agua. El precipitado se filtró, se secó y cristalizó a partir de EtOH para dar 3-ciclohexil-1,2-bencisotiazol-6-ol puro (940 mg, 40,3%). punto de fusión 190°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,10 a 2,10 (m, 10H), 3,20 (dt, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 10,18 (s, 1H).

Usando los mismos procedimientos que en los Ejemplos 91 a 93, pero sustituyendo ciclohexil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona por ciclopentil(4-benciloxi-2-fluorofenil)metanona, se obtuvo el siguiente compuesto:

EJEMPLO 79: 3-ciclopentil-1,2-bencisotiazol-6-ol

punto de fusión 130°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,50 a 2,20 (m, 8H), 3,62 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 10,18 (s, 1H).

PREPARACIÓN DE SULFAMATOS DE BENCISOTIAZOL (47) y (48)**EJEMPLO 80: sulfamato de 3-ciclohexil-1,2-bencisotiazol-6-ilo**

Cloruro de sulfamoilo (780 mg, 6,76 mmoles) se añadió por partes a una mezcla de 3-ciclohexil-1,2-bencisotiazol-6-ol (790 mg, 3,38 mmoles) y dimetilacetamida (15 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C y a continuación a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (Tolueno/1,4-dioxano 9/1) y se cristalizó a partir de EtOH/pentano para dar el producto esperado (620 mg, 59%). punto de fusión 150°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,20 a 2,05 (m, 10H), 3,30 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,25 (d, 1H).

Usando el mismo procedimiento pero sustituyendo 3-ciclohexil-1,2-bencisotiazol-6-ol por 3-ciclopentil-1,2-bencisotiazol-6-ol, se obtuvo el siguiente compuesto:

EJEMPLO 81: sulfamato de 3-ciclopentil-1,2-bencisotiazol-6-ilo

punto de fusión 132°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,55 a 2,25 (m, 8H), 3,65-3,85 (m, 1H), 7,4 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,23 (d, 1H).

EJEMPLO 82: sulfamato de 3-ciclohexil-1,1-dioxido-1,2-bencisotiazol-6-ilo

Peróxido de hidrógeno (0,6 ml) se añadió lentamente a una mezcla de ácido sulfámico, 3-ciclohexil-1,2-bencisotiazol-6-il-éster (1 g, 3,2 mmoles), ácido trifluoroacético (2 ml) y diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a continuación durante 2 h y a continuación se vertió en agua. El precipitado se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna rápida (Tolueno/1,4-dioxano 85/15) para dar, después de la cristalización, un sólido (70 mg, 6%). punto de fusión 170°C.

¹H-RMN (DMSO d₆): 1,10 a 2,20 (m, 10H), 7,25 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

RESULTADOS DEL ENSAYO FARMACOLÓGICO

UNIÓN AL SUBTIPO DE RECEPTOR DE ESTRÓGENOS *IN VITRO*

El método se derivaba de los descritos para receptores de estrógenos de útero de rata (Botella J. et al, J Endocrinol Invest, 1990, 13: 905-910) y célula Ishikawa humana (Botella J., J Steroid Biochem Molec Biol, 1995, 55: 77-84). Las afinidades de unión relativas (RBA) se determinaron mediante ensayos de unión radiométrica competitiva, usando ER α y ER β humanos recombinantes de longitud completa purificados (PanVera, Madison, WI). Los receptores se incubaron en tampón Tris (Tris 10 mM, DTT 2 mM, 1 mg/BSA, Glicerol al 10%, pH 7,5 con HCl) a 4°C durante 18-20 horas con 2 nM de [³H]-E₂ con o sin concentraciones en aumento de compuesto de ensayo de 1 nM a 10 μ M. La unión no específica se midió en presencia de un exceso de 500 veces de E₂ no marcado. La separación de las fracciones de ³H-E₂ unidas y libres se consiguió con carbón (2,5%) recubierto con dextrano (0,25%) en tampón Tris-EDTA. Después de agitar durante varios segundos y del centrifugado a 1500 g y 4°C durante 10 minutos, 150 μ l/pocillo de líquido de centelleo Optiphase "Super Mix" se mezclaron con 50 μ l de sobrenadante de cada muestra y la radiactividad se midió en un contador MicroBeta (Wallac, Turku, Finlandia). Los datos se evaluaron mediante una curva sigmoidea de respuesta a la dosis (Prism, GraphPad Software Inc.) para estimar la concentración de competidor a la mitad de la unión específica máxima (IC₅₀). La RBA de cada competidor se calculó como la proporción de las IC₅₀ de E₂ y el competidor, y el valor de RBA para E₂ se fijó arbitrariamente en el 100%. La selectividad por ER α y ER β se obtuvo a partir de la proporción R de la IC₅₀ para ER α con la IC₅₀ para ER β para cada compuesto de ensayo.

Tabla 1: ensayos de unión al receptor de estrógenos α y β

Compuesto	ER	IC ₅₀ (nM)			RBA (%)			n	R (IC ₅₀)
		Media	$\pm$	Error estándar	Media	$\pm$	Error estándar		$\alpha\beta$
E ₂	α	1,6	$\pm$	0,1	100,0	$\pm$		59	0,8
	β	2,1	$\pm$	0,1	100,0	$\pm$		59	
Ej 23	α	1332,0	$\pm$	267,8	0,2	$\pm$	0,05	4	3,9
	β	41,8	$\pm$	7,1	10,4	$\pm$	4,0	4	
Ej 24	α	159,1	$\pm$	23,7	1,2	$\pm$	0,2	9	15,6
	β	10,2	$\pm$	0,9	24,6	$\pm$	4,3	9	

Ej 31	α	119,0	$\pm$	45,2	3,1	$\pm$	0,8	4	3,3
	β	36,2	$\pm$	18,7	17,7	$\pm$	5,1	4	
Ej 35	α	2686,0	$\pm$	593,0	0,1	$\pm$	0,02	4	10,8
	β	248,0	$\pm$	48,7	0,9	$\pm$	0,1	4	
Ej 40	α	1483,0	$\pm$	1177,6	0,1	$\pm$	0,02	5	7,9
	β	187,6	$\pm$	34,0	1,0	$\pm$	0,2	5	
Ej 61	α	75,3	$\pm$	5,4	2,5	$\pm$	0,6	4	3,7
	β	20,2	$\pm$	4,2	13,2	$\pm$	3,1	4	
Ej 62	α	260,0	$\pm$	40,1	1,1	$\pm$	0,2	4	5,8
	β	44,6	$\pm$	7,7	9,4	$\pm$	3,1	4	
Ej 78	α	88,6	$\pm$	11,7	1,3	$\pm$	0,2	4	2,3
	β	37,6	$\pm$	5,4	5,1	$\pm$	0,8	4	
n = número de ensayos									

ACTIVIDADES ESTRÓGENICAS Y ANTI-ESTROGÉNICAS *IN VITRO*

Los potenciales estrogénicos y anti-estrogénicos de nuevos compuestos se evaluaron usando la inducción de actividad de fosfatasa alcalina (APasa), una respuesta específica de estrógenos en células Ishikawa con adenocarcinoma de endometrio humano (Botella J., J Steroid Biochem Molec Biol, 1995, 55: 77-84; Littlefield et al., Endocrinology, 1990, 127: 2757-2762).

Las células Ishikawa se cultivaron de forma rutinaria en forma de monocapas en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía Glutamax I 4 mM y suplementado con el 10% de suero fetal de ternero descomplementado (dFCS) y antibiótico. Estas se mantuvieron en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5% y aire al 95%, a 37 ± 0,1°C. Las estirpes se realizaron una vez a la semana para mantener un crecimiento exponencial continuo.

Para los estudios, las células Ishikawa se sembraron en microplacas de 96 pocillos. Al día siguiente, el medio se cambió a un DMEM sin rojo fenol que contenía dFCS al 5% al que se le retiraron los estrógenos endógenos mediante tratamiento con carbón recubierto de dextrano. Veinticuatro horas después, el medio se renovó y los controles relevantes y compuestos de ensayo, diluidos apropiadamente en DMEM sin estrógenos, se añadieron en solitario (efecto estrogénico) o con E₂ 10⁻⁸ M (efecto anti-estrogénico) a las células sembradas y se incubó durante cuatro días. Para cada compuesto, las concentraciones ensayadas variaban entre 10⁻¹² M y 10⁻⁵ M, y la concentración de vehículo final no superaba el 0,1%.

Al final del periodo de incubación, la actividad de APasa se evaluó mediante un método que implicaba la hidrólisis de fosfato de p-nitrofenilo a p-nitrofenol a pH 9,8 y determinación espectrofotométrica del producto a 405 nm.

En resumen, las microplacas se aclararon en primer lugar dos veces con solución tamponada con fosfato fría y a continuación se colocaron a -80°C durante al menos 15 minutos. Después de descongelar a temperatura ambiente durante 5-10 minutos, las placas se colocaron en hielo y 50 µl de solución enfriada con hielo que contenía fosfato de p-nitrofenilo 5 mM se añadieron a cada pocillo. Las placas se calentaron a temperatura ambiente para permitir el desarrollo de la reacción enzimática (para). Después de un periodo de incubación de 15 a 60 minutos, la intensidad del color amarillo generado mediante la producción de p-nitrofenol se midió en cada pocillo a 405 nm usando un lector de microplacas (Wallac, modelo 1420 Victor²). Para cada concentración ensayada, la actividad de APasa, reflejada mediante absorbancia, se expresó en primer lugar como aumento de una vez respecto al control (FI) y a continuación como porcentaje de actividad de E₂ (10⁻⁸ M) seleccionada igual al 100%. Se representaron curvas

sigmoideas de respuesta a la dosis y los valores de EC₅₀ (efecto estrogénico) e IC₅₀ (efecto anti-estrogénico) se calcularon para cada compuesto.

Tabla 2: actividades estrogénica y anti-estrogénica *in vitro*

Compuesto	Actividad estrogénica				Actividad anti-estrogénica			
	EC ₅₀ (nM)	±	Error estándar	n	IC ₅₀ (nM)	±	Error estándar	n
E ₂	0,1	±	0,05	3		±		
Ej 23	1695	±	168	4	ND	±		1
Ej 24	136,3	±	1,2	4	ND	±		1
Ej 31	30,8	±	0,5	4	ND	±		1
Ej 35	373,8	±	43,0	3	ND	±		1
Ej 40	131,9	±	4,7	4	ND	±		1
Ej 61	51,7	±	6,2	4	ND	±		1
Ej 62	220,6	±	14,0	4	ND	±		1
Ej 78	123,8	±	8,9	4	-	±		1
n = número de ensayos; ND = no detectado - no determinado								

ACTIVIDAD PROLIFERATIVA *IN VITRO*

- 5 El efecto proliferativo de los compuestos de la invención se evaluó en la línea celular de cáncer de mama humana MCF-7 midiendo el número de células viables después de 6 días de tratamiento.

Las células MCF-7 se cultivaron de forma rutinaria como monocapas en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía Glutamax 4 mM y 4,5 g/l de glucosa y suplementado con suero fetal de ternero descomplementado al 5% (v/v) (dFCS) y antibiótico.

- 10 Las células se sembraron a 2×10^6 célula/matrazes de 75 cm² y se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5%. Se sometieron a un pase una vez por semana para mantener el crecimiento exponencial continuo. Cuarenta y ocho horas antes del inicio de un experimento, células casi confluentes se cambiaron a un DMEM libre de rojo fenol que contenía dFCS sin esteroides al 5% mediante tratamiento con carbón recubierto de dextrano (DCC-DMEM). El día del experimento, las células se recogieron mediante una breve exposición a tripsina y se sembraron en DCC-DMEM en microplacas de 96 pocillos a una densidad de 4×10^3 células/pocillo. Al día siguiente, el medio se renovó y los compuestos de ensayo, diluidos apropiadamente en DMEM libre de estrógenos, se añadieron y se incubaron durante seis días. Para cada compuesto, las concentraciones ensayadas variaban entre 10^{-12} M y 10^{-5} M y la concentración de vehículo final no superaba el 0,1% (v/v). Al final del periodo de incubación, la proliferación celular se evaluó mediante la cuantificación del contenido de ATP celular que señala la presencia de células metabólicamente activas.

Ensayo de ATP

- 25 El ensayo, basado en la reacción de luciferasa dependiente de ATP, permite la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. Dado que existe una relación lineal entre la cantidad de ATP y el número de células viables presentes en el cultivo, la señal luminiscente permitía evaluar de forma precisa la proliferación celular (Crouch, S.P.M. et al. J. Immunol. Meth., 1993, 160, 81; Kangas, L. et al. Med. Biol. 1984, 62, 338; Petty, R.D. et al. J. Biol. Chem. 1995, 270, 29).

5

En resumen, las microplacas se voltearon para desechar el medio de cultivo y se añadieron 100 µl de medio recién preparado a cada pocillo. Las microplacas se equilibraron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se añadieron 100 µl de reactivo de luciferasa a cada pocillo y el contenido se mezcló durante 2 minutos para inducir la lisis celular. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.

La luminiscencia se registró usando un lector de microplacas (Wallac, modelo 1420 Victor²) y los resultados se expresaron como el porcentaje de la luminiscencia de control. Se representaron curvas sigmoideas de respuesta a la dosis y se calcularon los valores de EC₅₀ para cada compuesto para evaluar su potencia proliferativa.

Tabla 3: actividades proliferativas en células MCF-7

Compuesto	Proliferación celular					
	EC ₅₀ (nM)	±	Error estándar	n	Efecto a 10 ⁻⁸ M (% de control)	Efecto a 10 ⁻⁶ M (% de control)
E ₂	0,01	±	0	4	211,6	204,7
Ej 23	376,5	±	70,1	3	81,7	175,7
Ej 24	18,5	±	1,8	3	89,9	142,8
Ej 31	3,7	±	0,7	4	138,8	146,3
Ej 35	58,2	±	15,0	4	94,4	162,6
Ej 40	11,5	±	2,8	4	106,9	151,7
Ej 61	27,6	±	2,0	4	123,1	259,5
Ej 62	25,4	±	4,0	4	100,3	148,7
Ej 78	16,1	±	2,6	4	115,8	155,8

10 ACTIVIDAD ESTROGÉNICA *IN VIVO*

Ratas hembra prepubescentes se trataron por vía oral con 3 mg/rata/día durante 3 días. El día siguiente al último tratamiento, se extirparon los úteros y se registraron los pesos húmedos.

Los resultados se expresan como % de estimulación del peso del útero en comparación con los vehículos.

15

Los compuestos de los ejemplos 23, 31, 35, 62 y 93 mostraban una marcada selectividad por el receptor de estrógenos recombinante humano β y un débil efecto estrogénico en actividad de fosfatasa alcalina en el modelo de células Ishikawa. Estos compuestos se seleccionaron consecuentemente para comprobar su estrogénicidad *in vitro*. El objetivo de este estudio era ensayar estos compuestos en comparación con tamoxifeno (TAM), con un agente estándar selectivo de ERβ: DPN o 2,3-bis-(4-hidroxifenil)propionitrilo (Meyers M J, J Med Chem 2001, 44; 24, 4230-4251) y con un agonista estándar selectivo de ERα: PPT o 1,3,5-tris-(4-hidroxifenil)-4-propil-1H-pirazol (Stauffer S R, J Med Chem 2000, 43; 4934-4947), cuando se toma 17β-estradiol (E2) a 3 mg/rata/día p.o. como la referencia estándar.

20

Tabla 4: Actividad estrogénica de compuestos seleccionados *in vitro*

Compuesto	% de estimulación frente a vehículo	Número de animales
E ₂	358	8

Ej 23	12	8
Ej 24	101	8
Ej 31	468	6
Ej 35	38	8
Ej 40	41	8
Ej 61	84	8
Ej 62	31	8
Ej 78	88	8
PPT	96	6
TAM	206	8

Estos resultados muestran que el compuesto del Ejemplo 21 es un potente ligando para el receptor de estrógenos beta, con una débil actividad estrogénica *in vivo* después de la administración oral.

ACTIVIDAD UTEROTRÓFICA RELACIONADA CON LA DOSIS *IN VIVO*

5 Ratas hembra prepubescentes se trataron por vía oral con 0,3; 1; 3 ó 10 mg/rata/día durante 3 días. Al día siguiente del último tratamiento, se extirparon los úteros y se registraron los pesos en húmedo.

Los resultados se expresan como el % de estimulación del peso del útero en comparación con vehículos. 17 β -estradiol (E2) a 3 mg/rata/día p.o. se toma como referencia estándar.

Tabla 5: actividad uterotrófica relacionada con la dosis *in vitro*

Compuesto	Dosificación (mg/rata/día)	% de estimulación frente a vehículo	Número de animales
E ₂	3	333	8
Ej 23	0,3	-13	8
Ej 23	1	-5	8
Ej 23	3	-4	8
Ej 23	10	20	8

10 El compuesto del ejemplo 23 ha sido seleccionado como un potencial buen candidato para tratar enfermedades dependientes de estrógenos debido a la falta de uterotroficidad hasta una dosificación de 3 mg/animal/día, después de la administración oral.

EDECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE MODELO DE SOFOCO *IN VIVO*

15 De acuerdo con Berendsen et al. (Eur. J. Pharmacol., 2003, 482; 329-33), la temperatura de la piel de la cola de ratas ovariectomizadas puede servir como una herramienta útil para la selección de compuestos que son de uso potencial en el tratamiento de sofocos en mujeres postmenopáusicas. El objetivo de este estudio era evaluar el efecto del compuesto del Ejemplo 21 durante 4 días sobre la temperatura de la piel de la cola en ratas ovariectomizadas. 17 β -estradiol, la referencia estándar, se administró por vía oral a 1 mg/rata/día durante 13 días

consecutivos (Watanabe N. et al, 2003). Veinte ratas Wistar IOPS hembra de Charles River, Francia, que pesaban de 176 a 200 g a su llegada, se usaron para el estudio. Las ratas se alojaron en grupos de cuatro en jaulas de malla de acero inoxidable. Después de la implantación de transmisores telemétricos (TA10TA-F40, Data Sciences International) hasta el final del estudio, se alojaron en grupos de dos en jaulas macrolon y se mantuvieron en un ciclo de 14-10 horas de luz/oscuridad. Las condiciones ambientales estándar para estas especies se controlaban regularmente. Se permitió a los animales acceso libre a una dieta específica libre de estrógenos de gránulos Harlan Teklad 2016 de HARLAN. Se les permitió acceso libre a agua corriente filtrada y ablandada. El agua se dispensó *ad libitum* mediante suministros automáticos en jaulas metálicas y en botellas de plástico en jaulas macrolon. Las ratas se sometieron a continuación a ovariectomía y se dejaron sin molestarlas durante al menos 2 semanas. Después de este periodo de reposo hormonal, la temperatura de la piel de la cola se monitorizó durante el mismo periodo y los animales se asignaron aleatoriamente a 3 grupos en base a la temperatura media. El primer grupo era el "grupo de control de ovariectomía", el segundo grupo era el "grupo de estradiol" para confirmar la actividad de estrógenos sobre la temperatura de la cola y el tercer grupo era el "grupo del Ej 23" para ensayar la actividad de este producto sobre la temperatura. A continuación se registraron los pesos corporales el primer día de tratamiento y al final del estudio.

Los resultados se expresan como el % de estimulación del peso del útero en comparación con los vehículos. 17 β -estradiol (E2) a 3 mg/rata/día se toma como referencia estándar.

Tabla 6: Efecto del Ej 23 sobre la temperatura de la piel de la cola (TST) en ratas ovariectomizadas

Compuesto	Dosificación (mg/rata/día)	Variación de TST día 1 frente a día 0 (°C)	Variación de TST día 4 frente a día 0 (°C)	Variación de TST día 7 frente a día 0 (°C)	n
vehículo	-	-0,6	-0,6	-0,7	4
E ₂	3	-4,8	-3,5	-5,6	4
Ej 23	0,3	-0,8	-2,1	-1,9	10

El compuesto del ejemplo 23 reducía la temperatura de la piel de la cola de la rata ovariectomizada, sin efectos secundarios perjudiciales sobre los úteros, a diferencia de la actividad de estradiol sobre el peso corporal de los úteros (como se ve a continuación).

Tabla 7: Efecto del Ej 23 sobre el peso corporal y los úteros, después de una semana de tratamiento

Compuesto	Dosificación (mg/rata/día)	Peso de los úteros (% de aumento frente al vehículo)	Pesos corporales (% de aumento frente al vehículo)	n
Vehículo	-	-	-	4
E ₂	3	273	-10	4
Ej 23	0,3	-2,6	+4,4	10

EFFECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE PARÁMETROS ÓSEOS Y CARDIOVASCULARES *IN VIVO*

La rata ovariectomizada es un modelo preceptivo para la evaluación preclínica de nuevos compuestos usados para la prevención de pérdida ósea (osteoporosis). Ratas hembra de la variedad OFA obtenidas de Winstar de IFFA CREDO (Francia) se sometieron a ovariectomía o se operaron de forma simulada como control intacto. Después de la llegada, se alojaron en jaulas colgantes de metal en grupos de 3 ó 4 por jaula y tenían acceso *ad libitum* a alimento y agua durante una semana. Después de un periodo de aclimatación de una semana, la dosificación diaria se realizó con el compuesto de interés o 17 β -estradiol.

Durante el estudio, se tomaron muestras de plasma para permitir el ensayo de parámetros lipídicos: triglicéridos, colesterol libre, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, apolipoproteína A y B100; parámetros del metabolismo óseo tales

como: DPD, Ca^{2+} , fragmentos de telopéptido C de colágeno de tipo I y II; y marcadores óseos urinarios tales como Ca^{2+} , y fosfato inorgánico. Todos los ensayos se realizaron siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Para permitir la medición de la densidad mineral ósea de segmentos lumbares individuales, se realizaron procedimientos de alta resolución lumbar o absorciometría de rayos X de doble energía de cuerpo entero durante el estudio en animales anestesiados con isoflurano.

ACTIVIDAD ANTIDEPRESIVA DE LOS COMPUESTOS

El efecto antidepresivo del estradiol se describió recientemente en estudios que usaban el modelo de ratones KO para ER β . Además, se ha descrito la localización de ER β en el área del núcleo del rafe dorsal en rata. El ensayo de referencia para la potencia antidepresiva del compuesto consiste en el ensayo de natación forzada, en este experimento los antidepresivos podían distinguirse de psicoestimulantes que reducían la inmovilidad a dosis que aumentaban la actividad general. Para investigar la supuesta potencia antidepresiva de los compuestos descritos en este documento, el ensayo de natación forzada se realizó de acuerdo con el siguiente diseño. Los animales se alojaron a razón de seis por jaula en condiciones de colonia convencionales, con un ciclo de luz-oscuridad de 12 h y alimentos y agua *ad libitum*. Se les dejó aclimatarse a la colonia durante al menos 7 días antes de cualquier experimentación. Para la administración subcutánea, el compuesto del Ejemplo 23 se disolvió en aceite de oliva y se diluyó a la concentración deseada en el día de administración. Para un control positivo, se realizó la inyección intraperitoneal (ip.) de desipramina. La desipramina se disolvió en agua destilada doble (10 mg/kg). Los experimentos se realizaron 30 minutos después del tratamiento con el fármaco de control positivo (solamente para tratamiento con desipramina). Otros compuestos, es decir: estradiol y el compuesto del Ejemplo 23 se inyectaron diariamente por vía subcutánea en ratas, durante un periodo de 7 días. La adquisición se realizó el día 8 (24 h después de la última administración de unidades) y el día 9 (48 h después de la administración de estradiol o el compuesto 23), respectivamente. Los datos adquiridos 24 horas después de la última administración consistían en el "grupo del animal sin tratamiento previo", estos animales nunca se habían sometido a ensayo en el dispositivo. Los datos adquiridos 48 horas después de una última administración de compuestos consistían en el "grupo de animal entrenado".

Tabla 8: Efecto del Ej 23 sobre la duración de la inmovilidad en condiciones de estrés

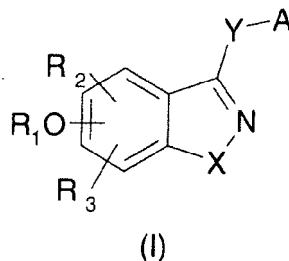
Compuesto	Dosificación (mg/rata/día)	Animales sin tratamiento previo (s.)	Animales entrenados (s.)	n
vehículo	-	133,7 $\pm$ 28,6	178,1 $\pm$ 25,5	11
desipramina	30	Sin ensayar	2,6 $\pm$ 1,5**	11
E2	0,007	22,5 $\pm$ 7,1***	79,2 $\pm$ 23,0*	11
Ej 23	2,8	45,2 $\pm$ 15,6*	160,7 $\pm$ 44,1	12
(la adquisición durante un ensayo de 10 minutos, unidades de desipramina frente a vehículo $p < 0,05$, $p < 0,001$)				

Al 8º, se realizó el ensayo de natación forzada. Este estudio se realizó en ratas de acuerdo con los métodos descritos por Porsolt (Eur. J. Pharm., 1978). En resumen, las ratas se colocaron individualmente en cilindros de vidrio (altura: 40 cm, diámetro: 18 cm) que contenían 25 cm de agua a 25°C. Diez minutos después, las ratas se retiraron y se secaron antes de devolverlas a sus jaulas de origen. Los animales se sustituyeron en los cilindros 24 h después, y el procedimiento se repitió, y se registró un periodo de observación de 10 minutos.

El modelo se validó mediante actividad de desipramina descubierta en el ensayo. Los resultados mostraban la confirmación de la potencia antidepresiva de estradiol, 24 h y 48 h después de la administración. El compuesto del Ejemplo 23 mostraba una actividad antidepresiva cuando los animales estaban por primera vez en el ensayo 24 h después de la administración, mientras que en el grupo de animales entrenados 48 h después de la administración, la potencia antidepresiva del compuesto del Ejemplo 23 desaparecía.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal de adición de ácidos o una forma estereoisomérica del mismo,

5 en el que:

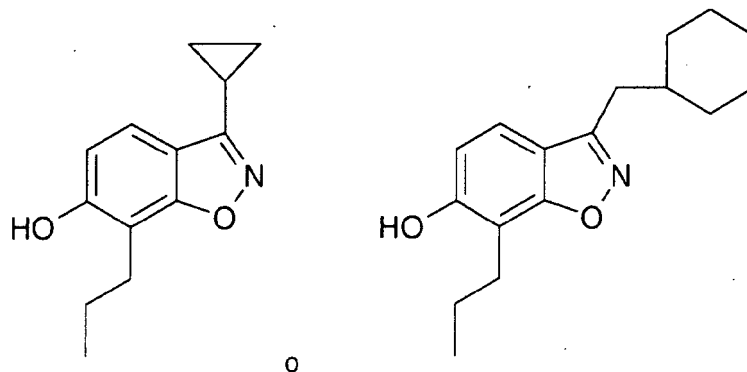
- R₁ es hidrógeno o un alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), trifluorometilo, -N=CR₅R₆, - SO₂NR₇R₈, fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃) o alquilo (C₁-C₃) sustituido por un radical heterocíclico saturado, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), y un trifluorometilo; R₁ también puede ser una sal;
- R₂ y R₃ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo, un grupo -NR₇R₈, - CONR₇R₈, -COR₉ o -CO₂R₉; R₂ también puede ser un fenilo o un heterociclo saturado o insaturado, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), un trifluorometilo y un radical heterocíclico saturado;
- X es O, S, SO, SO₂ o NR₄;
- R₄ es hidrógeno o un alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃) sustituido por un radical heterocíclico saturado, un grupo -COR₇, -CO₂R₇ o -SO₂NR₇R₈, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), un trifluorometilo, un fenilalquilo (C₁-C₃) y un fenilalcoxi (C₁-C₃);
- Y es un enlace directo, O, S, SO, SO₂, NR₄, CO, -(CR₁₀R₁₁)_n- o -R₁₀C=CR₁₁-;
- R₅, R₆, R₇ y R₈ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆);
- R₉ es hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆), un fenilo o un radical heterocíclico saturado o insaturado, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), un trifluorometilo y un radical heterocíclico saturado;
- R₁₀ y R₁₁ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un ciano, alquilo (C₁-C₆), -CO-fenilo, -CO (radical heterocíclico insaturado) o un grupo -CONR₇R₈, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), y un trifluorometilo;
- n es 1 ó 2;
- A es un cicloalquilo (C₃-C₁₅), un cicloalqueno (C₃-C₁₅), en el que el cicloalquilo o el cicloalqueno está sin sustituir o sustituido por al menos un alquilo (C₁-C₆);

siempre que:

1/ cuando X es NR_4 donde R_4 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y R_1O es 6- OCH_3 , entonces Y no es CO;

2/ cuando X es O, R_1O es 6-OH o 6- OCH_3 , Y es un enlace directo y A es ciclopentilo, entonces (R_2, R_3) o (R_3, R_2) es diferente de (H, Cl) en Posición 4,5;

3/ el compuesto no es



5

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es hidrógeno, un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), un fenilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) sustituido por un radical heterocíclico saturado o un grupo $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R_2 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o halógeno.

10 4. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_3 es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y es un enlace directo.

6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es un cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{15}$) opcionalmente sustituido por al menos un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

7. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_1O está en la posición 6- del anillo.

15 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de adición de ácidos del mismo, en el que

- R_1 es hidrógeno o un grupo $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ en el que R_7 y R_8 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);
- R_2 es hidrógeno;
- A es un cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$) opcionalmente sustituido por de 1 a 4 alquilos ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

20 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de adición de ácidos del mismo, que se selecciona entre

3-ciclopentil-1H-indazol-6-ol

3-ciclohexil-1H-indazol-6-ol

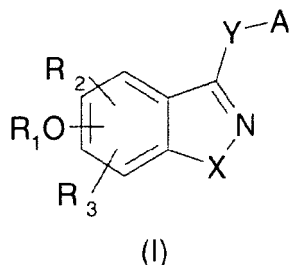
1-(aminosulfonil)-3-ciclohexil-1H-indazol-6-il-sulfamato, y

25 3-ciclohexil-6-hidroxi-1H-indazol-1-sulfonamida.

10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como una sustancia activa que modula los receptores de estrógenos.

11. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en el que

- R₁ es hidrógeno o un alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), trifluorometilo, -N=CR₅R₆, -SO₂NR₇R₈, fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃) o alquilo (C₁-C₃) sustituido por un radical heterocíclico saturado, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), y un trifluorometilo; R₁ también puede ser una sal;
- R₂ y R₃ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo, un grupo -NR₇R₈, -CONR₇R₈, -COR₉ o -CO₂R₉; R₂ también puede ser un fenilo o un heterociclo saturado o insaturado, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), un trifluorometilo y un radical heterocíclico saturado;
- X es O, S, SO, SO₂ o NR₄;
- R₄ es hidrógeno o un alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃) sustituido por un radical heterocíclico saturado, un grupo -COR₇, -CO₂R₇ o -SO₂NR₇R₈, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), un trifluorometilo, un fenilalquilo (C₁-C₃) y un fenilalcoxi (C₁-C₃);
- Y es un enlace directo, O, S, SO, SO₂, NR₄, CO, -(CR₁₀R₁₁)_n- o -R₁₀C=CR₁₁-;
- R₅, R₆, R₇ y R₈ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆);
- R₉ es hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆), un fenilo o un radical heterocíclico saturado o insaturado, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), un trifluorometilo y un radical heterocíclico saturado;
- R₁₀ y R₁₁ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un ciano, alquilo (C₁-C₆), -CO-fenilo, -CO (radical heterocíclico insaturado) o un grupo -CONR₇R₈, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un hidroxilo, un halógeno, un nitro, un ciano, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃), y un trifluorometilo;
- n es 1 ó 2;
- A es un alquilo (C₁-C₆), un cicloalquilo (C₃-C₁₅) o un cicloalqueno (C₃-C₁₅), en el que el cicloalquilo o el cicloalqueno está sin sustituir o sustituido por al menos un alquilo (C₁-C₆);

para su uso en el tratamiento de una disfunción cognitiva.

13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos dependientes de estrógenos, en el que dicho compuesto puede usarse en combinación con un agente terapéutico endocrino sexual.
- 5 14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el control o la gestión de funciones reproductoras, en el que dicho compuesto puede usarse en combinación con un agonista o antagonista de LH-RH, un anticonceptivo estroprogestativo, una progestina, una antiprogestina o una prostaglandina.
- 10 15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades benignas o malignas de la mama, el útero o el ovario, o de síndrome del ovario poliquístico, en el que dicho compuesto puede usarse en combinación con un antiestrógeno, una progestina o un agonista o antagonista de LH-RH.
- 15 16. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades benignas o malignas de la próstata o los testículos, en el que dicho compuesto puede usarse en combinación con un antiandrógeno, una progestina, un inhibidor de liasa o un agonista o antagonista de LH-RH.
17. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 a 16, que cumple al menos una de las siguientes condiciones:
- R_1 es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6), un fenilalquilo (C_1-C_3), un alquilo (C_1-C_3) sustituido por un radical heterocíclico saturado o un grupo $-SO_2NR_7R_8$;
 - 20 - R_2 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6) o halógeno;
 - R_3 es hidrógeno;
 - Y es un enlace directo;
 - A es un cicloalquilo (C_3-C_{15}) opcionalmente sustituido por al menos un alquilo (C_1-C_6);
 - R_1O está en la posición 6- del anillo.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante únicamente es para comodidad del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente Europea. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 20030207927 A1 [0010]
- US 20030171412 A1 [0010]
- WO 2004043354 A [0010]
- WO 2004043933 A [0010]
- EP 882029 A [0010]
- WO 0078312 A [0010]
- US 4256108 A [0040]
- US 4166452 A [0040]
- US 4265874 A [0040]

5

Bibliografía no relativa a patentes citada en la descripción

- **Toran-Allerand.** *Endocrinology*, 2004, vol. 145, 1069-1074 [0003]
- **Green.** *Nature*, 1986, vol. 320, 134-139 [0003]
- **Mosselman et al.** *FEBS Letters*, 1996, vol. 392, 49-53 [0003]
- **Harris H. A.** *Endocrinology*, 2002, vol. 143 (11), 4172-4177 [0003]
- **Kuiper et al.** *Endocrinology*, 1998, vol. 139 (10), 4252-4263 [0003]
- **Cowley.** *J Biol Chem*, 1997, vol. 272, 19858-19862 [0003]
- **Kuiper et al.** *Endocrinology*, 1997, vol. 138 (10), 863-870 [0003]
- **Kuiper.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, vol. 93, 5925-5930 [0003]
- **Weihua Z.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, vol. 98, 6330-6335 [0003]
- **Zoubina E. V.** *J. Urol.*, 2003, vol. 169, 382-385 [0003]
- **Witte D.** *Hum. Pathol.*, 2001 vol. 32, 940-944 [0003]
- **Nilsson S.** *Physiol. Rev.*, 2001, vol. 81, 1535-1565 [0003]
- **Shim G. J.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100, 6694-6699 [0003]
- **Cunha G. R.** *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 1997, vol. 2, 393-402 [0003]
- **Mitra S. W.** *Endocrinology*, 2003, vol. 144, 2055-2067 [0003]
- **Cyr M et al.** *J Psychiatry Neurosci.*, 2002, vol. 27, 12-27 [0004]
- **Harris et al.** *Endocrinology*, 2002, vol. 143, 4172-4177 [0006]
- **Watanabe et al.** *J Med Chem*, 2003, vol. 46, 3961-3964 [0006]
- **Quaedackers et al.** *Endocrinology*, 2001, vol. 142, 1156-1166 [0007]
- **Bhat et al.** *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 1998, vol. 67, 233-240 [0007]
- **Pelzer et al.** *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2001, vol. 286, 1153-7 [0007]
- **Vogel.** *Anticancer Drugs*, 2003, vol. 14, 265-273 [0008]
- **Burkman.** *Minerva Ginecol*, 2003, vol. 55, 107-116 [0008]
- **McDonnell.** *J Soc Gynecol Invest*, 2000, vol. 7, S10-S15 [0008]
- **Pike A. C. W.** *EMBO J*, 1999, vol. 18, 4608-4618 [0009]
- **Shiau A. K.** *Cell*, 1998, vol. 95, 927-937 [0009]
- *Ind J Chem*, 1980, vol. 19B, 571 -575 [0010]
- *Chem Pharm Bull*, 1991, vol. 39 (7), 1760-1772 [0010]
- *Tetrahedron*, 1988, vol. 44(10), 2985-2992 [0010]
- **Njar VC; Brodie AM.** *Drugs*, 1999, vol. 58, 233-255 [0028]

- **Krel W.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, vol. 98, 12278-12282 [0003]
- **Palmieri C.** *Endocr. Relat Cancer*, 2002, vol. 9, 1-13 [0003]
- **Couse J.** *Endocr. Rev.*, 1999, vol. 20, 358-417 [0003]
- **Chu S.** *Mol. Cell Endocrinol.*, 1997, vol. 132, 195-199 [0003]
- **Harris.** *Endocrinology*, 2003, vol. 144, 4241-4249 [0003]
- **Warembourg M; Leroy D.** *Brain Res.*, 2004, vol. 26, 55-66 [0004]
- **Sciarra F; Toscano V.** *Archiv Androl*, 2000, vol. 44, 213-220 [0033]
- **Auclerc G et al.** *Oncologist*, 2000, vol. 5, 36-44 [0033]
- **K L Kees.** *J Med Chem*, 1986, vol. 29 (11), 2329-2334 [0050] [0055]
- **H. Shaffer.** *J Am Chem Soc*, 1939, vol. 61, 2175 [0050]
- **J. König.** *Synthesis*, 1983, vol. 2, 157-8 [0050]
- **Chung.** *Tetrahedron Letters*, 1992, vol. 33, 4717-20 [0050]
- **J.F.W. McOmie.** *Tetrahedron*, 1968, vol. 24, 2289-92 [0051] [0052] [0055] [0057]
- **W. H. Hartung.** *Org. React.*, 1953, vol. VII, 263 [0051] [0052]
- **P. Nussbaumer.** *J. Med. Chem.*, 2002, vol. 45, 431 0-20 [0051] [0059]
- **O. Makoto.** *Tetrahedron Letters*, 2000, vol. 41, 7047-51 [0051]
- **F. Dennier.** *Tetrahedron*, 1966, vol. 22, 3131 [0052]
- **T. Ishizuki.** *Tetrahedron Lett.*, 1987, vol. 28, 4185 [0052]
- **B. R. Henk.** *J. Med. Chem.*, 1997, vol. 40 (17), 2706-2725 [0052]
- **Ainsworth.** *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, vol. 79, 5242-5243 [0052]
- **M. J. Meyers.** *J. Med. Chem.*, 2001, vol. 44 (24), 4230 [0052]
- **M. Kitagawa.** *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, vol. 39, 1511-1512 [0052]
- **A. M. Brodie; V. C. Njar.** *Steroids*, 2000, vol. 65, 171 -179 [0029]
- **K.I. Pritchard.** *Cancer*, 2000, vol. 85 (12), 3065-3072 [0029]
- **A. M. Brodie; V. C. Njar.** *Drugs*, 1999, vol. 58, 233-255 [0030] [0031]
- **Bulun et al.** *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1997, vol. 61, 133-139 [0032]
- **Sasano H; Harada N.** *Endocrine Reviews*, 1998, vol. 19, 593-607 [0032]
- **Abney TO.** *Steroids*, 1999, vol. 64, 610-617 [0033]
- **Carreau S et al.** *Int J Androl*, 1999, vol. 22, 133-138 [0033]
- **H. Uno.** *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, vol. 24, 632 [0056]
- **M. A. Elkasaby.** *Indian J. Chem. Sect B*, 1980, vol. 19, 571 [0057]
- **P. M. Kendall.** *J. Org. Chem.*, 1979, vol. 44, 1421 [0057]
- **E. Teodori.** *Bioorg. Med. Chem.*, 1999, vol. 7 (9), 1873-1880 [0057]
- **E. J. Corey.** *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, vol. 94, 6190 [0057]
- **D. M. Fink.** *Tetrahedron Letters*, 1993, vol. 34 (41), 6525-6528 [0059]
- **J.F.W McOmie.** *Tetrahedron*, 1968, vol. 24, 2289-92 [0059]
- **S. Grivas; E. Ronne.** *Acta Chemica Scandinavia*, 1995, vol. 49, 225-229 [0060]
- **K.J. Duffy.** *J Med Chem*, 2001, vol. 44 (22), 3730-3745 [0086]
- **F. Dennler.** *Tetrahedron*, 1966, vol. 22, 3131-3139 [0119]
- **H. Uno.** *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, vol. 24 (4), 632-643 [0157]
- **Botella J. et al.** *J Endocrinol Invest*, 1990, vol. 13, 905-910 [0172]
- **Botella J.** *J Steroid Biochem Molec Biol*, 1995, vol. 55, 77-84 [0172] [0173]
- **Littlefield et al.** *Endocrinology*, 1990, vol. 127, 2757-2762 [0173]
- **Crouch, S.P.M. et al.** *J. Immunol. Meth.*, 1993, vol. 162, 1-10 [0173]

- 39(10), 2681 [0053]
- **McOmie J.F.W.** *Tetrahedron*, 1968, vol. 24, 2289-92 [0053]
 - **Y. Yamanaka.** *Pestic. Sci.*, 1998, vol. 54 (3), 223-229 [0055]
 - *Synthesis*, 1981, 1 [0055]
 - **A. M. Felix.** *J. Org. Chem.*, 1978, vol.43, 41 94 [0055]
 - **P. Nussbaumer.** *J. Med. Chem.*, 2002, vol. 45, 431 0-20 [0055]
 - **O. Makoto.** *Tetrahedron letters*, 2000, vol. 41, 7047-51 [0055] [0059]
 - **M. R. Tremblay.** *Bioorg. Med. Chem.*, 1999, vol. 7 (6), 1013-1024 [0055]
 - vol. 160, 81 [0181]
 - **Kangas, L. et al.** *Med. Biol.*, 1984, vol. 62, 338 [0181]
 - **Petty, R.D. et al.** *J. Biolum. Chemilum.*, 1995, vol. 10, 29 [0181]
 - **Meyers M J.** *J Med Chem*, 2001, vol. 44 (24), 4230-4251 [0186]
 - **Stauffer S R.** *J Med Chem*, 2000, vol. 43, 4934-4947 [0186]
 - **Berendsen et al.** *Eur. J. Pharmacol.*, 2003, vol. 482, 329-33 [0191]
 - **Porsolt.** *Eur. J. Pharm.*, 1978 [0198]